

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

**0 224 794
A2**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 86116002.6

51 Int. Cl. 4: **C07D 401/06**, C07D 491/04,
C07D 223/16, C07D 403/06,
A61K 31/55

22 Anmeldetag: 18.11.86

30 Priorität: 27.11.85 DE 3541811

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.06.87 Patentblatt 87/24

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

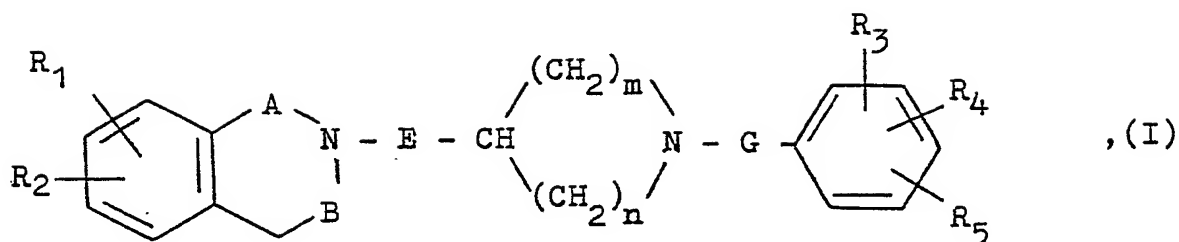
71 Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH
Postfach 1755
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

72 Erfinder: Psiorz, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.
Riedlinger Strasse 35
D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Heider, Joachim, Dr. Dipl.-Chem.
Am Hang 3
D-7951 Warthausen 1(DE)
Erfinder: Bomhard, Andreas, Dr. Dipl.-Chem.
Dinglingerstrasse 9
D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Reiffen, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.
Matthias-Erzberger-Strasse 40
D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Haeuel, Norbert, Dr. Dipl.-Chem.
Händelstrasse 12
D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Noll, Klaus, Dr. Dipl.-Chem.
Im Schönblick 3
D-7951 Warthausen 1(DE)
Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.
Obere Au 5
D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Lillie, Christian, Dr.
Hansi-Niese-Weg 12
A-1130 Wien(AT)
Erfinder: Kobinger, Walter, Prof. Dr.
Belghofergasse 27
A-1121 Wien(AT)
Erfinder: Dämmgen, Jürgen, Dr.
Eichweg 7
D-7951 Sulmingen(DE)

EP 0 224 794 A2

54 Neue cyclische Aminderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

57 Die vorliegende Erfindung betrifft neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel



in der

A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{H}_2-\text{CO}-$ oder $-\text{N}(\text{H})-\text{CO}-$ Gruppe und
 x x

B eine Methylene-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe oder

A eine $-\text{CO}-\text{CO}-$ oder

OH

$-\text{CH}-\text{CO}-$
 x

Gruppe und B eine Methylengruppe, wobei das mit x gekennzeichnete Atom jeweils mit dem Phenylkern verknüpft ist,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe, wobei eine zu einem Phenylkern benachbarte Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten geradkettigen Alkylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, Methyl-imino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe,

R₃ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe, eine Hydroxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-, Alkylsulfonyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder eine Alkanoylaminogruppe oder

R₃ und R₄ zusammen eine Alkylendioxygruppe,

R₅ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppe,

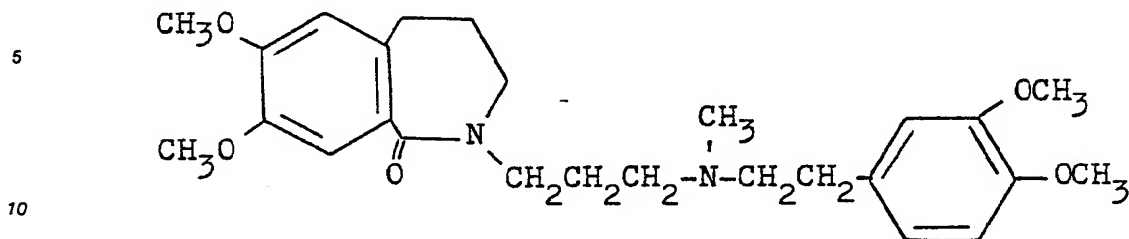
m die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

n die Zahl 0, 1 oder 2, wobei jedoch $n + m$ die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß, bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Herzfrequenzsenkende Wirkung.

Die neuen Verbindungen können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

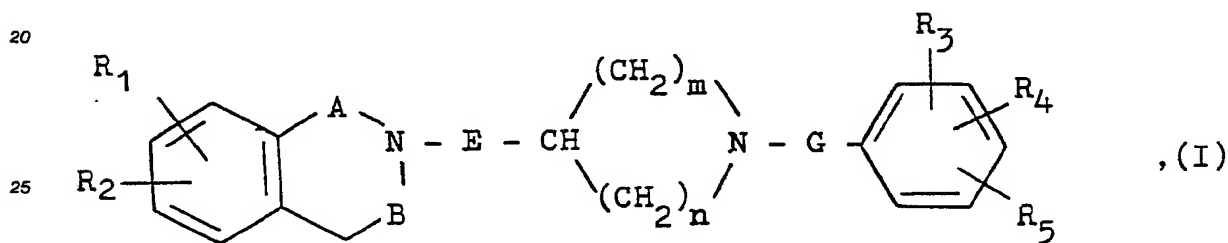
Neue cyclische Aminderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

In der britischen Patentschrift I 548 844 wird u.a. die Verbindung der Formel



und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweist, nämlich neben einer milden blutdrucksenkenden Wirkung insbesondere eine selektive Herzfrequenzsenkende Wirkung.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die neuen cyclischen Aminderivate der allgemeinen Formel



deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, noch wertvollere pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine langanhaltende Herzfrequenzsenkende Wirkung und eine herabsetzende Wirkung auf den O₂-Bedarf des Herzens.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen cyclischen Aminderivate der obigen allgemeinen Formel I, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Verwendung deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

40 A eine -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C_xH₂-CO- oder -N_xH-CO-Gruppe und

B eine Methylene-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe oder

A eine -CO-CO- oder

45

OH

,

-CH-CO-Gruppe
x

50

und B eine Methylengruppe,

wobei das mit x gekennzeichnete Atom jeweils mit dem Phenylkern verknüpft ist,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige

Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei eine zu einem Phenyl kern benachbarte Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff-oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl-oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann.

R, ein Wasserstoff-oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann.

10 R₂ ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₃ ein Wasserstoff-oder Halogenatom, eine Alkyl-oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxy-, Nitro-, Cyano-oder Trifluormethylgruppe.

15 R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-, Alkansulfonyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, oder eine Alkanoylaminogruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder

R₃ und R₄ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

20 R₅ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

m die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

n die Zahl 0, 1 oder 2, wobei jedoch $n + m$ die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß.

Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R, die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-,

25 Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Nitro-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, Methyl-ethylamino-, Methyl-n-propylamino-, Methyl-isopropylamino-, Ethyl-n-propylamino-, Benzyloxy-, l-Phenylethoxy-, l-Phenylpropoxy-, 2-Phenylethoxy-oder 3-Phenylpropoxygruppe,

für R₂ die des Wasserstoff-, Chlor-oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hydroxy-,
30 Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Benzyloxy-, l-Phenylethoxy-, 2-Phenylethoxy-, 2-
Phenylpropoxy-oder 3-Phenylpropoxygruppe oder zusammen mit R₁ die der Methylendioxy-oder Ethylen-
dioxygruppe.

für R₃ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Nitro-, Cyano-oder Trifluormethylgruppe,

35 für R₄ die des Wasserstoffatoms, der Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Methansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, Methyl-ethylamino-, Methyl-n-propylamino-, Methyl-isopropylamino-, Ethyl-n-propylamino-, Acetyl-amino- oder Propionylamino-
gruppe oder zusammen mit R₃ die der Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe,

40 für R₅ die des Wasserstoff-, Chlor-oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-oder Isopropoxygruppe,

für E die der Methylen-, Äthylen-, n-Propylen-, Ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, 2-Methylenpropylen-, 1-Methylen-ethylen-, 1-Ethyl-ethylen-, 2-Methylen-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, 1-n-Propyl-ethylen-, 1-Methylen-n-propylen-, 2-Methylen-n-propylen-, 3-Methylen-n-propylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-n-Propyl-n-propylen- oder 3-Ethyl-n-propylen-Gruppe und

für G die der Methyl-, Ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, 2-Methyl-propylen-, Ethylen-, 1-Methyl-ethylen-, 1-Ethyl-ethylen-, 1-Propyl-ethylen-, 2-Methyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, n-Pentylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 1-Methyl-n-butylen-, 1-Methyl-n-pentylen, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-Ethyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-butylen-, Ethylenoxy-, n-Propylenoxy-, n-Butylenoxy-, Ethylenthio-, n-Propylenthio-, n-Butylenthio-, Ethylensulfinyl-, Ethylensulfonyl-, n-Propylensulfinyl-, n-Propylensulfonyl-, n-Butylensulfinyl-, 50 Ethylensulfon-, n-Propylensulfon-, n-Butylensulfon-, N-Methyl-ethylenamino-, N-Methyl-n-propylenamino- oder N-Methyl-n-butylenaminogruppe in Betracht.

Erfindungsgemäß fallen somit folgende Verbindungen unter die vorstehend genannte allgemeine Formel

55 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

- 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-thion
- 5 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dion
- 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1-hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 10 3-[(N-(2-(4-Acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 15 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 20 3-[(N-(2-(3-Nitro-4-acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 25 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 30 3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 35 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 40 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 45 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3,4-Dichlor-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 50 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 55 3-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-

- benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(4-(4-Methoxy-phenyl)-butyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 5 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(Phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 10 3-[(N-(4-Methoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 15 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3-Trifluormethylphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 20 3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 25 3-[N-(2-(2-Fluorophenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[N-(2-(4-Fluorophenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 30 on
 3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 35 3-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 40 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 45 3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 50 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-trifluormethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 55 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-dimethylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-

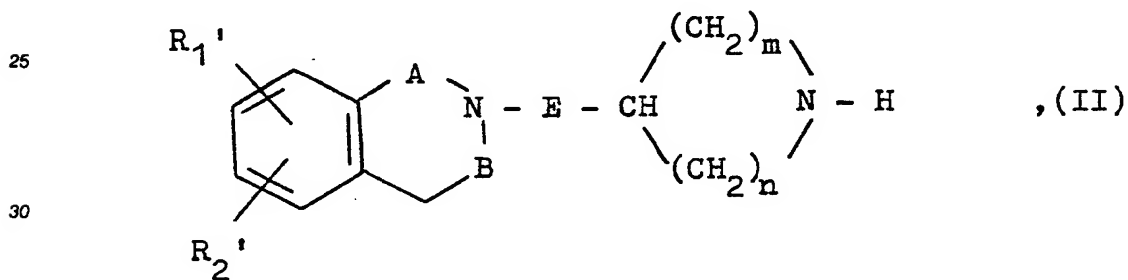
- benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dichlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 5 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-chlor-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 10 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-hydroxy-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-trifluormethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 15 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-dimethylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dichlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 20 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-chlor-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-hydroxy-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on
 25 3-[(N-(2-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on
 30 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on
 3-[(N-(2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on
 3-[(N-(2-(N-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-methylamino)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on
 35 3-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenylthio)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylthioethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylaminoethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 40 3-[(N-(2-Phenoxyethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,5-Dichlor-4-methoxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 45 3-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfinyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(4-Dimethylamino-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 50 3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenylsulfonyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenylsulfinyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 55 3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenylthio)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dichlor-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

- 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(N-Phenyl-N-methyl-amino)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 5 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenylamino)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 10 3-[(N-(2-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 15 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 20 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 25 3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 30 3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 35 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-Phenylethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 40 3-[(N-(2-Phenylethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 3-[(N-(2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
- 45 deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.
- Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen
- A, B, m und n wie eingangs definiert sind, wobei jedoch m + n die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß,
- E eine Methylen-oder Ethylengruppe,
- G eine n-Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei eine zu einem Phenylkern benachbarte
- 50 Methylen-oder Ethylengruppe durch ein Sauerstoff-oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl-oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
- R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-oder Bromatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Methylamino-oder Dimethylaminogruppe,
- R₂ ein Wasserstoff-, Chlor-oder Bromatom oder eine Methoxygruppe oder
- 55 R₁ und R₂ zusammen eine Methylenedioxygruppe,

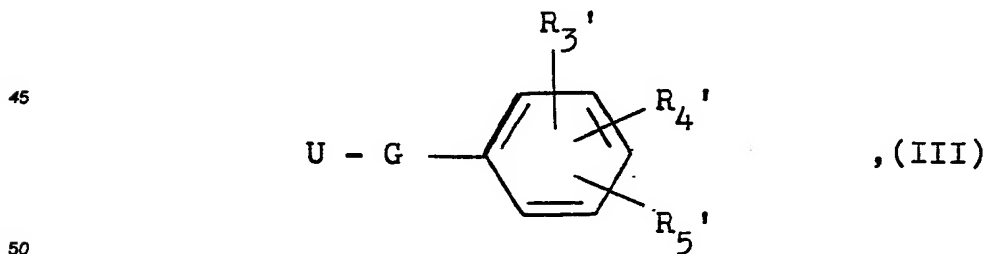
R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Nitrogruppe,
 R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Methansulfonyloxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe oder
 R_3 und R_4 zusammen eine Methylendioxygruppe und
 R_5 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxygruppe.

- 5 Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen m und n wie eingangs definiert sind, wobei jedoch $m + n$ die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß,
 A eine $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ Gruppe und B eine Methylene- oder Carbonylgruppe oder
 A eine $-CO-CO-$ Gruppe und B eine Methylengruppe,
 E eine Methylene- oder Ethylengruppe,
 10 G eine n-Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei eine zu einem Phenylkern benachbarte Methylengruppe einer n-Propylen- oder n-Butylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,
 R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,
 R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder
 R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxygruppe,
 15 R_3 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe,
 R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder
 R_3 und R_4 zusammen eine Methylendioxygruppe und
 R_5 ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.
 Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I nach folgenden
 20 Verfahren:

a.) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- in der
 35 A, B, E, m und n wie eingangs definiert sind,
 R_1' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R_1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und
 R_2' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel
 40



- in der
 R_3' , R_4' und R_5' die für R_3 , R_4 und R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den
 55 Resten R_3 bis R_5 enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und
 U eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, darstellt

und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als Schutzrest für eine Hydroxygruppe kommt beispielsweise die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

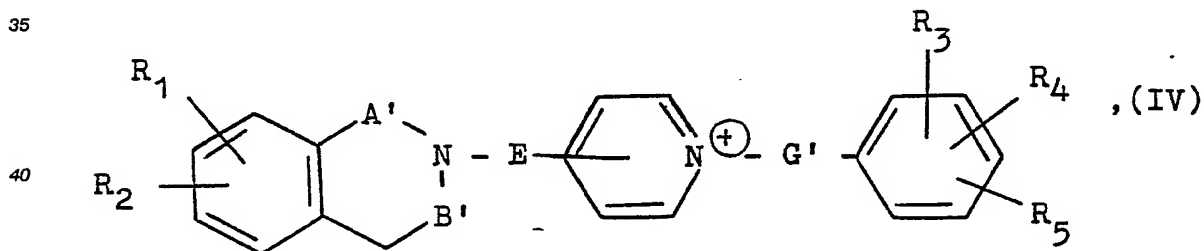
als Schutzrest für eine Amino- oder Alkylaminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Aceton, Diethylether, Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und/oder III und gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkoholats wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliarnids wie Natriumamid, eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid, einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid je nach der Reaktionsfähigkeit des nukleophil austauschbaren Restes zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C, z.B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder eines Überschusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel III durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

b.) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der eine Sulfenyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die $-CH_2CH_2-$ -Gruppe, B die Methylene- oder Carbonylgruppe und $m + n$ die Zahl 4 darstellen:

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



45 in der

R_1 bis R_5 und E wie eingangs definiert sind,

G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

A' die $-CH=CH-$ - oder $-CH_2CH_2-$ -Gruppe und

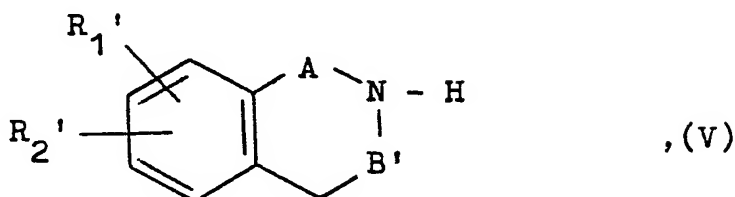
50 B' die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellen.

Die Hydrierung wird in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie eines Alkoholats, z.B. Natriummethylat, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, und bei 55 Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt.

Bei der Umsetzung kann eine gegebenenfalls vorhandene Benzyloxygruppe in die entsprechende Hydroxygruppe übergeführt werden.

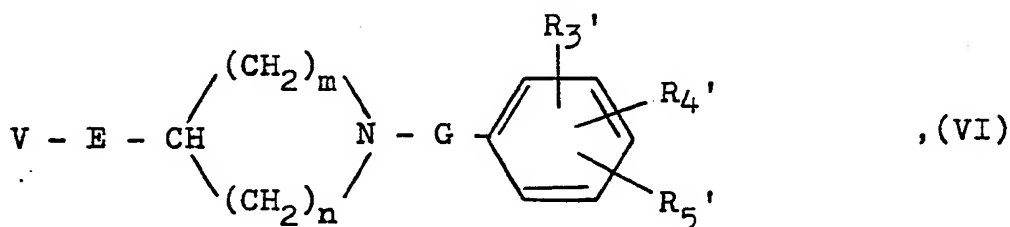
c.) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Carbonyl-oder Methylengruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 15 A wie eingangs definiert ist, R₁' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino-oder Alkylamino-
gruppe darstellt oder die für R₁ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,
R₂' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R₂ eingangs erwähnten
Bedeutungen besitzt, und
20 B' eine Carbonyl-oder Methylengruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- E, G, m und n wie eingangs definiert sind,
R₃', R₄' und R₅' die für R₃, R₄ und R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den
35 Resten R₃ bis R₅ enthaltenen Hydroxy-, Amino-oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt
sein können, und
V eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-,
Brom-oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-oder Ethoxysulfonyloxygruppe, darstellt
und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.
40 Als Schutzrest für eine Hydroxygruppe kommt beispielsweise die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-,
Benzyl-oder Tetrahydropyranylgruppe und
als Schutzrest für eine Amino-oder Alkylaminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-oder Benzyl-
gruppe in Betracht.

- Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie
45 Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran,
Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkoholats wie
Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium-oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie
Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid oder eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid
50 zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0
und 50°C, durchgeführt.

- Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise
hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser,
Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure
oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0
55 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzyl-
restes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators

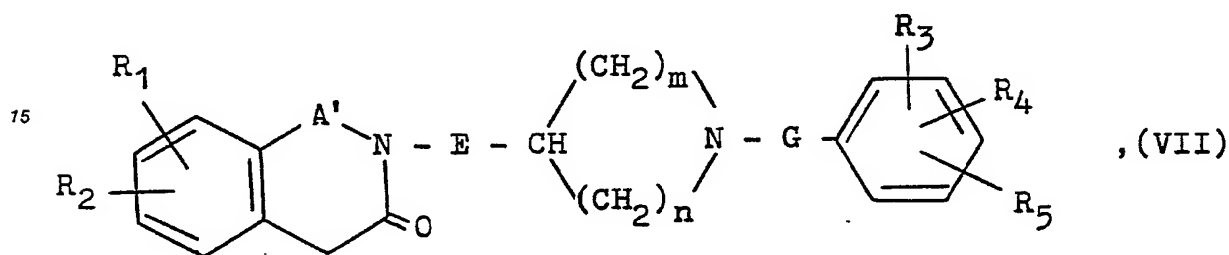
wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

5 Bei der Umsetzung kann eine gegebenenfalls vorhandene Benzyloxygruppe in die entsprechende Hydroxygruppe übergeführt werden.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH₂CH₂-oder -CH=CH-Gruppe und B eine Thiocarbonylgruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

10



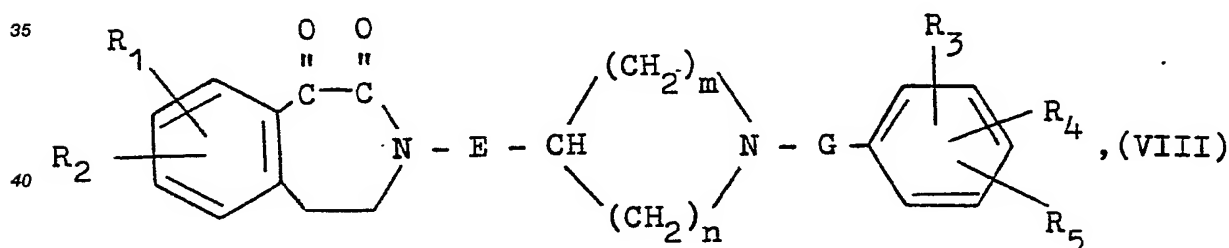
in der

R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und A' eine -CH₂CH₂-oder -CH=CH-Gruppe darstellt, mit einem schwefeleinführenden Mittel.

25 Die Umsetzung wird mit einem schwefeleinführenden Mittel wie Phosphorpentasulfid oder 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

30 e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,

in der A eine - $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{H} \end{array}$ -CO-Gruppe und B eine Methylengruppe darstellen:
Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



45 in der

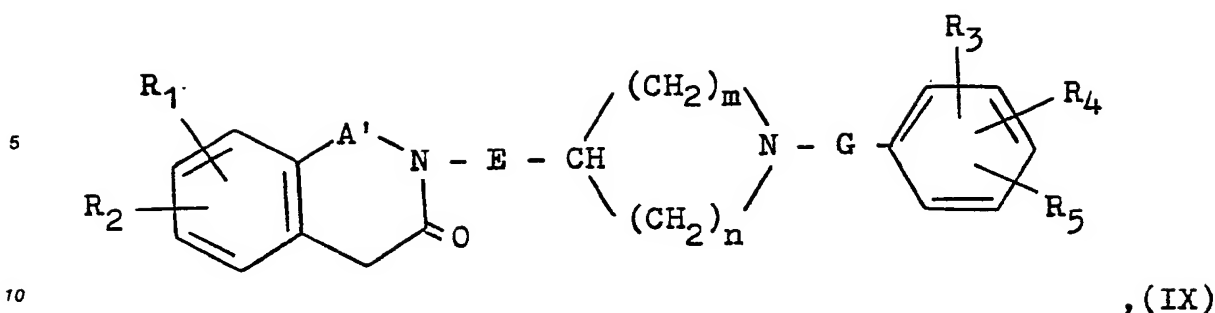
R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels wie einem Metallhydrid, z.B. Natriumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser/Methanol oder Methanol/Ether, bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 15 und 40°C, durchgeführt.

50 f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH₂CH₂-oder -CH=CH- und B eine Methylengruppe darstellen:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel

55

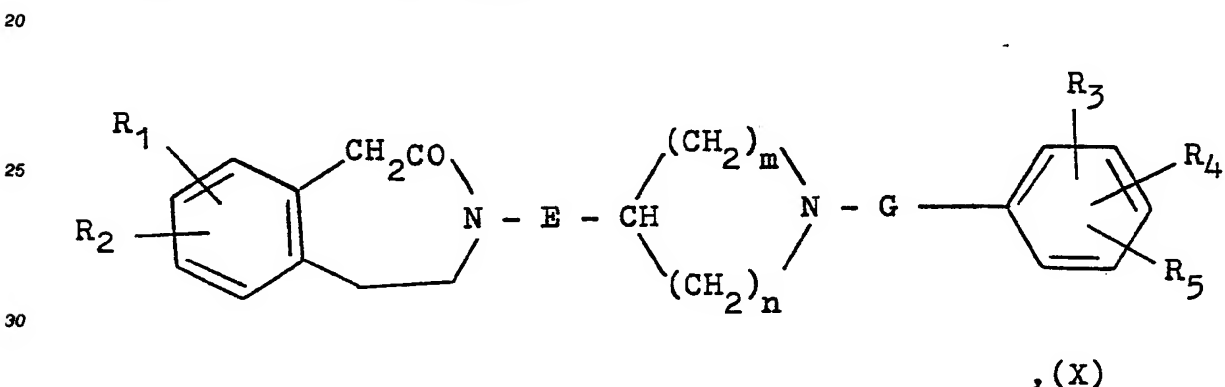


in der

R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und A' eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-Gruppe darstellt.

Die Reduktion wird vorzugsweise mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran oder mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther, z.B. mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 25°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A die -COCO-Gruppe darstellt: Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



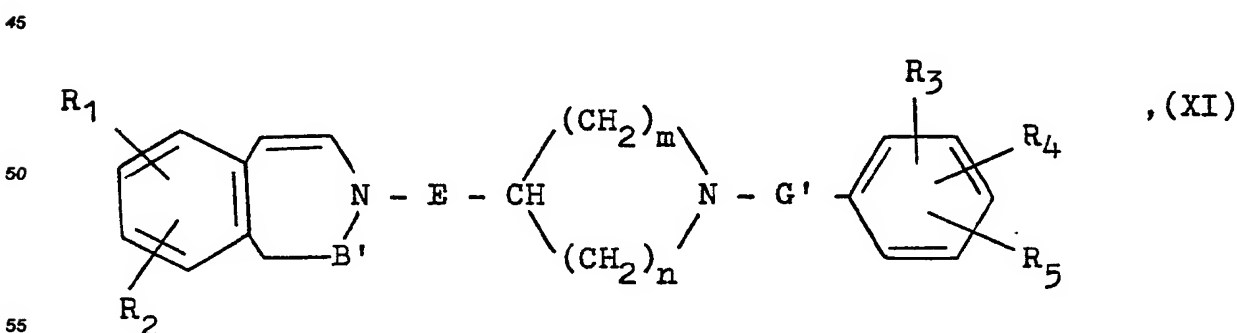
in der

R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind.

Die Oxidation wird vorzugsweise mit einem Oxidationsmittel wie Kaliumpermanganat, Selendioxid oder Natriumdichromat in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Wasser/Dioxan, Eisessig, Wasser/Essigsäure oder Acetanhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die -CH₂CH₂-Gruppe und B die Methyl- oder Carbonylgruppe darstellen:

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R, bis R₅, E, m und n wie eingangs definiert sind,

G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl-oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

B' die Methylen-oder Carbonylgruppe darstellt.

- 5 Die Hydrierung wird in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt.

- 10 Enthält eine Verbindung der allgemeinen Formel XI eine Benzyloxygruppe, so wird diese bei der Reduktion in die entsprechende Hydroxygruppe überführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ und/oder R₂ eine Nitrogruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

- 15 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Hydroxy-oder Aminogruppe darstellt, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Alkansulfonyloxy-oder Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

- Die nachträgliche Reduktion der Nitroverbindung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)-chlorid oder Natriumdithionit oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

- 20 Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid vorzugsweise mit einem reaktiven Derivat der Säure, beispielsweise mit Methansulfonsäurechlorid, Ethansulfonsäurechlorid, n-Propansulfonsäurechlorid, Acetylchlorid, Acetanhydrid oder Propionsäureanhydrid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triäthylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25°C und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

- 25 Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich, da diese mindestens ein chirales Zentrum besitzen, mittels üblichen Methoden in ihre Diastereomeren, beispielsweise durch Säulenchromatographie, und in ihre Enantiomeren auftrennen, beispielsweise durch Säulenchromatographie an einer chiralen Phase oder durch Kristallisation mit optisch aktiven Säuren, z.B. mit D-oder L-Monomethylweinsäure, D-oder L-Diacetylweinsäure, D-oder L-Weinsäure, D-oder L-Milchsäure oder D-oder L-Campfersäure.

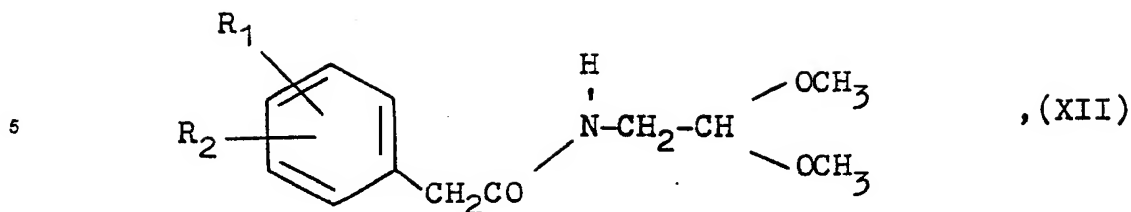
- Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ferner in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für ihre pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XI sind teilweise literaturbekannt bzw. man erhält sie nach an sich bekannten Verfahren.

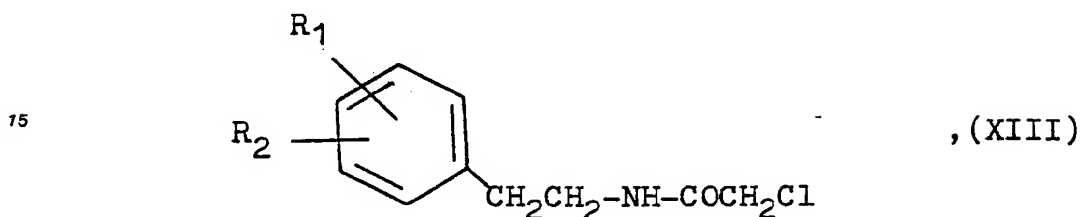
- 30 So erhält man beispielsweise eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Benzazepins mit einer entsprechenden Halogenverbindung und gegebenenfalls durch anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin. Das hierfür erforderliche in 3-Stellung unsubstituierte entsprechende Benzazepin der allgemeinen Formel V erhält man durch Cyclisierung einer entsprechenden Verbindung, z.B. durch Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

50

55



10 oder auch der allgemeinen Formel



20 gegebenenfalls anschließender katalytischer Hydrierung und-oder Reduktion der Carbonylgruppe beispielsweise mit Natriumborhydrid/Eisessig (siehe EP-AI 0.007.070, EP-AI 0.065.229 und EP-AI 0.109.639) und/oder Oxidation, z.B. mit Selenoxid.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln IV und VII bis XI erhält man vorzugsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Halogenverbindung mit einem entsprechenden Amin und gegebenenfalls anschließende Quarternierung und/oder Abspaltung von Schutzresten, die zum Schutz von Hydroxy-und/oder Aminogruppen verwendet werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere bei geringen zentralen Nebenwirkungen eine besonders lang anhaltende Herzfrequenzsenkende Wirkung sowie eine Herabsetzung des O₂-Bedarfs des Herzens.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on,

35 B = 3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on,

C = 3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und

D = 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

40 auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

Wirkung auf die Herzfrequenz an Ratten:

45 Die Wirkung der zu untersuchenden Substanzen auf die Herzfrequenz wurde pro Dosis an 2 Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250-300 g untersucht. Hierzu wurden die Ratten mit Pentobarbital (50 mg/kg i.p. und 20 mg/kg s.c.) narkotisiert. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in wäßriger Lösung in die Vena jugularis injiziert (0,1 ml/100 g).

50 Der Blutdruck wurde über in eine A. carotis eingebundene Kanüle gemessen und die Herzfrequenz wurde aus einem mit Nadelelektroden abgeleiteten EKG (II. oder III. Ableitung) registriert. Die Herzfrequenz der Tiere in der Kontrollperiode lagen zwischen 350 und 400 Schlägen/Minuten (S/min).

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

55

Substanz	Dosis [mg/kg]	Herzfrequenzsenkung, gemessen 20 Minuten nach Substanzapplikation [S/min]
A	5,0	- 208
B	5,0	- 148
C	5,0	- 135
D	5,0	- 125

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen in therapeutischen Dosen keinerlei toxische Nebenwirkungen auf. So konnten beispielsweise bei einer intravenösen Applikation der Substanz A und D auch in einer hohen Dosis von 20 mg/kg an Mäusen, außer einer geringen Sedation keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen zur Behandlung von Sinustachykardien verschiedener Genese und zur Prophylaxe und Therapie ischämischer Herzerkrankungen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderlichen Dosierung beträgt zweckmäßigerweise ein- bis zweimal täglich 0,01 bis 0,2 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,03 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

N-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidin

Ein Gemisch von 40,3 g (0,35 Mol) 3-(Hydroxymethyl)-piperidin, 97,4 ml (0,70 Mol) Triethylamin und 40,3 ml (0,35 Mol) Benzylchlorid wird innerhalb von 30 Minuten auf 95°C erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in einer Mischung aus 2 molarer Natronlauge und Essigester gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 57,2 g (79,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,45 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: 3 % Ethanol in Methylchlorid).

Beispiel B

N-Benzyl-3-(brommethyl)-piperidin

Zu 400 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure gibt man unter starkem Rühren 55,1 g (0,268 Mol) N-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidin und erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird bis zur Sättigung Bromwasserstoff eingeleitet (ca. 1 Stunde), eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wird unter Eiskühlung mit festem Kaliumcarbonat neutralisiert und dann mit Methylchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum

eingedampft.

Ausbeute: 52,0 g (72,2 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,85 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: Methylenchlorid).

5

Beispiel C

3-[(N-Benzyl-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

- 10 17,54 g (0,08 Mol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 150 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und unter Rühren mit 8,98 g (0,08 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 45 Minuten wird zu der erhaltenen Lösung unter Rühren 21,45 g (0,08 Mol) N-Benzyl-3-(brommethyl)-piperidin, gelöst in 50 ml Dimethylsulfoxid, zutropft. Nach 2 Stunden gießt man auf Eiswasser. Die wässrige Phase wird 3 x mit je 150 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über
- 15 Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 800 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 3 %) gereinigt.
- Ausbeute: 14,3 g (44 % der Theorie),
Rf-Wert: 0,35 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: 1 % Ethanol in Methylenchlorid).

20

Beispiel D

3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

- 25 14,3 g (0,0352 Mol) 3-[(N-Benzyl-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 120 ml Eisessig in Anwesenheit von 1,5 g 10%iger Palladium/Kohle 4 Stunden bei 50°C und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschliessend wird der Katalysator abgesaugt, der Eisessig im Vakuum abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von Wasser mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Der schmierige Niederschlag wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum
- 30 eingedampft.
- Ausbeute: 9,3 g (83 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 152-156°C.

35 Beispiel E

3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

- 2,2 g (0,01 Mol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 10 ml Dimethylsulfoxid
- 40 suspendiert und unter Rühren mit 1,12 g (0,01 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 60 Minuten wird zu der erhaltenen Lösung unter Rühren 1,3 g (0,01 Mol) 3-Picolychlorid, gelöst in 10 ml Dimethylsulfoxid, zutropft. Nach 1 Stunde gießt man auf Eiswasser. Die Wasserphase wird 2 x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und
- 45 anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 0,8 %) gereinigt.
- Ausbeute: 1,4 g (45,2 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 144-146°C.

50 Beispiel F

55

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyridinium-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-bromid

Ein Gemisch von 1,1 g (0,0035 Mol) 3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylbromid wird 6 Stunden auf 110°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in wenig Methanol/Methylenchlorid gelöst und unter starkem Rühren in 200 ml Diethylether getropft. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 1,6 g (80 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 147-150°C.

10

Beispiel G

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(hydroxymethyl)-piperidin

15

Ein Gemisch von 2,30 g (0,02 Mol) 3-(Hydroxymethyl)-piperidin, 5,5 ml (0,04 Mol) Triethylamin und 4,90 g (0,02 Mol) 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in einem Gemisch aus 2 molarer Natronlauge und Methylenchlorid gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 300 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen Ethanol (bis 2 %) gereinigt.
Ausbeute: 4,4 g (78,7 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 87,5-89°C.

25

Beispiel H

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(bromomethyl)-piperidin

4,4 g (0,0157 Mol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(hydroxymethyl)-piperidin werden in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wird 1,63 ml (0,0173 Mol) Phosphortribromid zugegeben, wobei sofort ein voluminöser Niederschlag ausfällt. Man rührt 15 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt das Gemisch mit Wasser und neutralisiert mit 2 molarer Natronlauge. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 310 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 5 %) gereinigt.
Ausbeute: 2,0 g (37,2 % der Theorie),
Rf-Wert: 0,5 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: 2 % Ethanol in Methylenchlorid).

40

Beispiel I

N-Benzyl-caprolactam

33,9 g (0,3 Mol) Caprolactam werden in 200 ml absolutem Dimethylsulfoxid und 100 ml absolutem Tetramethylharnstoff gelöst und mit 14,4 g (0,33 Mol) 55%iger Natriumhydrid-Öl-Dispersion portionsweise versetzt. Der entstehende gallertartige Niederschlag wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 38 g = 34,4 ml (0,3 Mol) Benzylchlorid zugetropft, 2 Stunden wird bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird 2 mal mit Essigester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, 4 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird im Vakuum destilliert.
Ausbeute: 49,9 g (81,8 % der Theorie),
Kp_{0,27 mm Hg}: 110-114°C

55

Beispiel K

I-Benzyl-caprolactam-3-carbonsäure

Zu 33,9 g = 47,1 ml (0,33 Mol) Diisopropylamin in 450 ml absolutem Äther werden unter Rühren und Stickstoff bei -60°C 180 ml 1,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan zugegeben. Anschließend tropft man unter weiterer Kühlung 48,8 g (0,24 Mol) N-Benzyl-caprolactam, gelöst in 150 ml absolutem Ether, zu. Nach 10-minütigem Rühren entfernt man das Kältebad und leitet 15 Minuten lang Kohlendioxid ein. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, die ätherische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die wässrig-alkoholischen Phasen werden vereinigt, mit Ether ausgeschüttelt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 15,7 g (26,5 % der Theorie),
IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1735 und 1600 cm^{-1} (CO)

15

Beispiel LI-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepin

Zu 6,84 g (0,18 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 14,8 g (0,06 Mol) I-Benzyl-caprolactam-3-carbonsäure, gelöst in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran, getropft. Danach wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, anschließend unter Eiswasserkühlung mit 6,8 ml Wasser, 6,8 ml 2-molarer Natronlauge und 21 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachge waschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid) gereinigt.

Ausbeute: 8,4 g (63,8 % der Theorie),
IR-Spektrum (Methylenchlorid): 3620 cm^{-1} (OH)

30 Beispiel MI-Benzyl-3-brommethyl-hexahydro-azepin

8,3 g (0,038 Mol) I-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepin werden in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 16 ml Phosphortribromid versetzt. 6 Stunden wird bei Raumtemperatur gerührt, anschließend unter Eiswasserkühlung mit Wasser zersetzt und mit 2-molarer Natronlauge schwach alkalisch gestellt. Die wässrige Lösung wird abgetrennt und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 8,9 g (82 % der Theorie).

40

Beispiel N3-[I-(N-Benzyl-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

45

Zu einer Lösung von 4,4 g (0,02 Mol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid gibt man 2,3 g (0,02 Mol) Kalium-tert.butylat. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur versetzt man mit 5,6 g (0,020 Mol) I-Benzyl-3-brommethyl-hexahydro-azepin und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird in Essigester gelöst und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid, Methylenchlorid + 0,3 % Äthanol) gereinigt.

Ausbeute: 4,2 g (50 % der Theorie),
IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1655 cm^{-1} (CO)

55

Beispiel O

3-[(Hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

- 4,2 g (0,01 Mol) 3-[(N-Benzyl-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 100 ml Eisessig in Anwesenheit von 0,5 g 10%igem Palladium-Kohle 14 Stunden bei 50 psi und 50°C hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit 2-molarer Natronlauge alkalisch gestellt und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der organische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid + 1 % Äthanol).
- 10 Ausbeute: 2,6 g (78,2 % der Theorie),
IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1650 cm⁻¹ (CO)

Beispiel P

15

7-Carboethoxymethyl-caprolactam

- Zu 50 ml konzentrierter Schwefelsäure werden bei 0°C 9,2 g = 9 ml (0,05 Mol) Cyclohexanon-2-essigsäureethylester getropft. Anschließend werden 3,25 g (0,05 Mol) Natriumazid portionsweise zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit konzentriertem Ammoniak unter weiterer Kühlung neutralisiert. Nach Sättigung der Lösung mit Natriumchlorid wird mehrmals mit n-Butanol, dem 10 % Methylenchlorid zugesetzt werden, extrahiert. Der Extrakt wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid + 0,5 % Äthanol) säulenchromatographisch getrennt.
- 25 Ausbeute: 5,7 g (56,6 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 108-109°C.

Beispiel Q

30

2-(2-Hydroxyethyl)-hexahydro-azepin-hydrochlorid

- Zu 2,6 g (0,06 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Dioxan werden unter Rühren und Rückfluß 5,6 g (0,028 Mol) 7-Carboethoxymethyl-caprolactam, gelöst in 50 ml absolutem Dioxan, getropft. 18 Stunden wird unter Rückfluß gekocht und anschließend unter Eiswasserkühlung mit 2,3 ml Wasser, 2,3 ml 15%iger Natronlauge und 6,9 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Ether gelöst und mit etherischer Salzsäure gefällt.
- Ausbeute: 3 g (59,6 % der Theorie),
40 Schmelzpunkt: 75°C.

Beispiel R

45

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-azepin

- 2,9 g (0,016 Mol) 2-(2-Hydroxyethyl)-hexahydro-azepin-hydrochlorid werden mit konzentrierter Natronlauge freigesetzt, in Methylenchlorid aufgenommen und nach Trocknung über Magnesiumsulfat eingeeengt. Der Rückstand wird mit 3,9 g (0,016 Mol) 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid in 10 ml Triethylamin 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit 2-molarer Natronlauge/Methylenchlorid versetzt. Die abgetrennte alkalische Phase wird 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid) gereinigt.
- 55 Ausbeute: 3,7 g (75,2 % der Theorie)

Beispiel S

2-(2-Bromethyl)-1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-hexahydro-azepin

Zu 2,9 g (9,4 mMol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-azepin in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff werden unter Eiswasserkühlung 4 ml Phosphortribromid getropft und 15 Stunden bei
 5 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird unter Eiswasserkühlung mit Wasser zersetzt und mit 2-molarer Natronlauge schwach alkalisch gestellt. Die wässrig-alkalische Lösung wird abgetrennt und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.
 Ausbeute: 3,6 g (100 % der Theorie).

10

Beispiel T3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

15

a.) (Pyridin-3-yl)-methylamino-N-acetaldehyd-dimethylacetal

5,36 g (0,050 Mol) Pyridin-3-aldehyd und 5,26 g (0,050 Mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal werden in 80 ml Ethanol in Anwesenheit von 0,8 g 10%igem Palladium/Aktivkohle 2 Stunden bei 20°C und 5 bar
 20 hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Ethanol im Vakuum abdestilliert.
 Ausbeute: 9,4 g (96 % der Theorie),
 Rf-Wert: 0,25 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 2% Ethanol in Methylenchlorid).

25 b.) 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-N-(acetaldehyd-dimethylacetal)-N-[(pyridin-3-yl)-methyl]-amid

7,85 g (0,040 Mol) (Pyridin-3-yl)-methylamino-N-acetaldehyd-dimethylacetal und 4,4 g (0,044 Mol) Triethylamin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Unter Eiskühlung werden zu dieser Mischung 8,58 g -
 30 (0,040 Mol) 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäurechlorid zugetropft und 1 Stunde bei 20°C gerührt. Anschließend extrahiert man 3 mal mit Wasser und trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat, welche anschließend eingeengt wird.
 Ausbeute: 12,6 g (84 % der Theorie)
 Rf-Wert: 0,5 (auf Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

35

c.) 3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

3,74 g (0,010 Mol) 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-N-(acetaldehyd-dimethylacetal)-N-[(pyridin-3-yl)-methyl]-amid werden in 10 ml konzentrierter Salzsäure und 10 ml Eisessig gelöst und 60 Stunden bei 20°C
 40 gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, mit 25%iger Natronlauge neutralisiert und 2 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und einrotiert.
 Ausbeute: 1,85 g (60 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 144-146°C (aus Aceton).

45

Beispiel UN-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-tosyloxymethyl-pyrrolidin

50

a) N-Benzyl-2-pyrrolidon

Zu 25,5 g (0,3 Mol) 2-Pyrrolidon in 300 ml absolutem Dimethylsulfoxid werden portionsweise 14,4 g -
 (0,33 Mol) 50%ige Natriumhydrid-Dispersion in Öl eingetragen. Anschließend wird 5 Stunden bei 40 bis
 55 50°C gerührt und bei 25-30°C 56,4 g = 39,2 ml (0,33 Mol) Benzylbromid zugetropft. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Essigester gelöst und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird über 900 g Aluminiumoxid (neutral,

Aktivität II) mit Methylenchlorid und 0,1 % Ethanol gereinigt.

Ausbeute: 35,6 g (67,7 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,77 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

5

b) N-Benzyl-2-pyrrolidon-3-carbonsäure

Zu 28,3 g = 39,3 ml (0,28 Mol) Diisopropylamin in 400 ml absolutem Ether werden unter Rühren und unter Stickstoff bei -60°C 150 ml 1,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan gegeben. Hierzu tropft man 35,1 g (0,2 Mol) N-Benzyl-2-pyrrolidon, gelöst in 150 ml absolutem Ether, bei -60°C. Man entfernt das Kältebad und leitet 15 Minuten trockenes Kohlendioxid ein. Nach 10-minütigem Rühren wird auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden einmal mit Ether ausgeschüttelt und anschließend unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 35 g (79,8 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

20 c) N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidin

Zu 12,2 g (0,32 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 350 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren 35 g (0,16 Mol) N-Benzyl-2-pyrrolidon-3-carbonsäure, gelöst in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach 6-stündigem Erhitzen unter Rückfluß versetzt man unter Eiswasserkühlung mit 18,2 ml Wasser, 12,2 ml 15%iger Natronlauge und 36,6 ml Wasser. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand über 900 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2 %).

Ausbeute: 16 g (52,3 % der Theorie),

30 Rf-Wert: 0,42 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

d) 3-Hydroxymethyl-pyrrolidin

35 14 g (0,073 Mol) N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidin werden 7 Stunden lang bei 50°C und 5 bar in 300 ml Methanol und in Gegenwart von 1,5 g 20%igem Palladiumhydroxid/Aktivkohle hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 7,3 g (99 % der Theorie),

Massenspektrum: Molpeak 101

40

e) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-hydroxymethyl-pyrrolidin

3 g (0,03 Mol) 3-Hydroxymethyl-pyrrolidin und 7,5 g 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid werden in 20 ml Triethylamin 7 Stunden bei 100°C erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Triethylamin im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand in Methylenchlorid und 6 molarer Natronlauge gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Anschließend wird der erhaltene Rückstand über 400 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 1 %) gereinigt.

50 Ausbeute: 5,4 g (67,8 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,41 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

55

f) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-tosyloxymethyl-pyrrolidin

1,3 g (0,005 Mol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-hydroxymethyl-pyrrolidin werden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 1,05 g (0,0055 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das überschüssige Pyridin im Vakuum abdestilliert, der erhaltene Rückstand in Methylenchlorid gelöst und die organische Phase mit Eiswasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1,4 g (66,7 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,40 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 2 % Ethanol in Methylenchlorid).

10

Beispiel 1

15 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Ein Gemisch von 6,37 g (0,020 Mol) 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on, 5,6 ml (0,040 Mol) Triethylamin und 4,90 g (0,020 Mol) 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die anfängliche Suspension geht in eine klare Lösung über und beginnt nach etwa 30 Minuten gallertartig auszufallen. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in einem Gemisch aus 2 molarer Natronlauge und Methylenchlorid gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 800 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2 %) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

25 Ausbeute: 6,2 g (59,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 218-219°C

Ber.: C 64,79 H 7,57 N 5,40

Gef.: 64,88 7,55 5,21

30

Beispiel 2

35 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrobromid

3,7 g (0,0067 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyridinium-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-bromid werden in 70 ml Methanol in Anwesenheit von 0,7 g Platindioxid 3 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Methanol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in wenig Methanol gelöst und mit Aceton versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

40 Ausbeute: 2,7 g (71,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-227°C

Ber.: C 59,68 H 6,98 N 4,97

45 Gef.: 59,45 7,10 5,00

Beispiel 3

50 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

1,01 g (0,005 Mol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 10 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und unter Rühren mit 0,56 g (0,005 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 45 Minuten wird zu der erhaltenen Lösung unter Rühren 1,7 g (0,005 Mol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(brommethyl)-piperidin, gelöst in 5 ml Dimethylsulfoxid, zuge tropft. Nach 40 Minuten gießt man auf Eiswasser. Die wässrige Phase wird 3 mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 200 g Aluminium-

moxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 0,5 %) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,62 g (23,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 117-121 °C

5 Ber.: C 65,04 H 7,21 N 5,42

Gef.: 64,86 7,18 5,35

Beispiel 4

10

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Eine Lösung von 0,96 g (0,002 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on in 20 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff zu einer Lösung von 0,24 ml (0,002 Mol) Bortrifluoridetherat und 0,3 ml (0,003 Mol) Borandimethylsulfidkomplex (10 molare Lösung in Toluol) zugetropft und anschließend 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit Methanol versetzt. Dann werden 2 ml methanolische Salzsäure zugegeben und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol und Tetrahydrofuran wird abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von Wasser mit 2 molarer Natronlauge neutralisiert. Der schmierige Niederschlag wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 50 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 0,5 %) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

25 Ausbeute: 0,28 g (27,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 238-240 °C

Ber.: C 62,09 H 7,81 N 5,17

Gef.: 61,88 7,84 5,42

30

Beispiel 5

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-thion-hydrochlorid

35

1,4 g (0,0029 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 0,41 g (0,0018 Mol) Phosphorpentasulfid werden in 20 ml Pyridin 3 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Einengung im Vakuum wird der erhaltene Rückstand über 120 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Essigester-Cyclohexan (80/20) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

40

Ausbeute: 0,47 g (30,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 206-207 °C

Ber.: C 62,84 H 7,35 N 5,24 S 5,99

Gef.: 62,54 7,43 5,35 6,15

45

Beispiel 6

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dion

50

3,8 g (0,0079 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on werden bei 70 °C zu einer Suspension von 1,4 g (0,0128 Mol) Selendioxid und 0,8 g Kieselgur in Dioxan/Wasser gegeben und 16 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit wenig Ethanol verdünnt und abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und über 310 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und steigenden Anteilen von Ethanol (bis 1 %) gereinigt.

55

Ausbeute: 2,15 g (54,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 130-132°C
 Ber.: C 67,72 H 7,31 N 5,64
 Gef.: 67,53 7,14 5,65

5

Beispiel 7

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1-hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

10

0,70 g (0,0014 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dion werden in einem Gemisch aus Methanol-Wasser (95:5) gelöst, mit 0,060 g (0,0016 Mol) Natriumborhydrid versetzt und bei Raumtemperatur 20 Minuten gerührt. Danach wird mit 2 molarer Salzsäure angesäuert, mit Ammoniak neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand über 100 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 15 %) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

15

Ausbeute: 0,47 g (62,3 % der Theorie),

20

Schmelzpunkt: 118-124°C
 Ber.: C 62,85 H 7,35 N 5,24
 Gef.: 62,60 7,39 5,30

25

Beispiel 8

3-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-dihydrochlorid

30

1,7 g (0,0036 Mol) 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 40 ml Methanol in Anwesenheit von 0,3 g 10%iger Palladium/Kohle 2 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Aus einer Lösung des erhaltenen Rückstandes in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

35

Ausbeute: 1,1 g (59,8 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 236-240°C
 Ber.: C 61,17 H 7,31 N 8,23
 Gef.: 60,85 7,63 8,12

40

Beispiel 9

3-[(N-(2-(4-Acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

45

0,88 g (0,002 Mol) 3-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 0,3 ml (0,0022 Mol) Triethylamin werden in ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren 0,16 ml (0,0022 Mol) Acetylchlorid zugetropft. Nach 30 Minuten versetzt man mit Wasser. Die wässrige Phase wird 3 * mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus einer Lösung des erhaltenen Rückstandes in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

50

Ausbeute: 0,61 g (59,1 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 187-192°C
 Ber.: C 65,16 H 7,42 N 8,14
 Gef.: 64,95 7,45 7,94

55

Beispiel 10

3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 20,4 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 95°C (Zers.)
 Ber.: C 49,00 H 5,48 N 6,35 Br 24,15
 Gef.: 49,12 5,80 5,83 24,00

10

Beispiel II

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 31,7 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 142-143°C
 Ber.: C 64,47 H 7,01 N 5,57
 Gef.: 64,36 7,17 5,42

Beispiel I2

3-[(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3,4-Dimethoxy-benzylchlorid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 30,7 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 135°C (Zers.)
 Ber.: C 63,68 H 6,80 N 5,73
 Gef.: 63,45 7,02 5,41

Beispiel I3

3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-Phenylethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 43,5 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 241-243°C
 Ber.: C 68,03 H 7,69 N 6,10
 Gef.: 67,89 7,89 6,36

50

Beispiel I4

55

3-[(N-(2-(3-Nitro-4-acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Nitro-4-acetamino-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 22,3 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 173°C (Zers.)
 Ber.: C 59,94 H 6,65 N 9,99
 Gef.: 59,92 6,77 9,98

10

Beispiel 15

3-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

15

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 22,6 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 135-137°C
 Ber.: C 63,53 H 7,53 N 5,10
 Gef.: 63,50 7,82 5,09

20

Beispiel 16

3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(4-Methoxy-phenyl)-propylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 29,4 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 215-218°C
 Ber.: C 66,85 H 7,81 N 5,57
 Gef.: 66,67 7,65 5,53

35

Beispiel 17

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-benzazepin

40

- Eine Suspension von 0,06 g (0,0016 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran wird mit 0,31 g (0,00065 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on versetzt und anschließend 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wird mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand über 30 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid gereinigt.
 Ausbeute: 0,05 g (16,5 % der Theorie),
 Rf-Wert: 0,5 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 2 % Ethanol in Methylenchlorid)
 Ber.: C 72,07 H 8,21 N 6,00
 Gef.: 71,90 8,39 5,89

45

50

Beispiel 18

55

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 19,8 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 227-230°C
 Ber.: C 66,31 H 7,63 N 5,73
 Gef.: 66,46 7,57 5,73

10

Beispiel 19

3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Nitro-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 66,8 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 239-245°C
 Ber.: C 61,91 H 6,80 N 8,34
 Gef.: 62,25 6,66 8,23

Beispiel 20

3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Methyl-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 38,1 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 234-237°C
 Ber.: C 68,55 H 7,88 N 5,92
 Gef.: 68,68 7,87 6,14

Beispiel 21

3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 23,7 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 199-202°C
 Ber.: C 66,31 H 7,63 N 5,73
 Gef.: 66,61 7,59 5,91

50

Beispiel 22

55

3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methyl-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 34,7 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 233-236°C
 Ber.: C 68,55 H 7,88 N 5,92
 Gef.: 68,30 7,89 5,84

10

Beispiel 23

- 3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

15

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(4-Brom-phenyl)-propylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 34,8 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 100-104°C
 Ber.: C 58,75 H 6,57 N 5,08 Br 14,48
 Gef.: 58,40 6,66 4,79 14,21

20

- 25 Beispiel 24

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 7,8-Methylenedioxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on und N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(brom-methyl)-piperidin analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 8,6 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 199-201°C
 Ber.: C 64,73 H 6,64 N 5,59
 Gef.: 64,77 6,55 5,57

30

35

Beispiel 25

- 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

40

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 23,8 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 113-115°C
 Ber.: C 65,33 H 7,75 N 5,26
 Gef.: 65,11 7,67 5,04

45

50

Beispiel 26

55

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- 660 mg (2 mMol) 3-[(Hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 540 mg (2,2 mMol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylbromid werden in 3 ml Triethylamin 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, in Methylenchlorid und 2-molarer Natronlauge aufgenommen. Die alkalische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt über 100 g Aluminiumoxid (Aktivität II, Elutionsmittel: 10 Methylenchlorid + 0,3 % Äthanol). Die erhaltenen Fraktionen werden im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure wird das Hydrochlorid gefällt.
- Ausbeute: 600 mg (56,3 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 164-165°C
 Ber.: C 65,33 H 7,75 N 5,25
 15 Gef.: 65,12 7,59 5,22

Beispiel 27

- 20 3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-dihydrochlorid

- Hergestellt aus 1,2 g (3,6 mMol) 3-[(Hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 1,36 g (3,96 mMol) 3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propylchlorid in 5 ml Triethylamin analog Beispiel 26.
- Ausbeute: 350 mg (13,7 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 134-136°C
 Ber.: C 47,22 H 5,52 Br 22,42 N 5,36
 Gef.: 47,40 5,86 22,22 5,49

30

Beispiel 28

- 35 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

- Hergestellt aus 3,6 g (9,4 mMol) 2-(2-Bromethyl)-1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-hexahydro-azepin und 2,06 g (9,4 mMol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on analog Beispiel 3.
- Ausbeute: 1,3 g (27,2 % der Theorie),
 40 Öl, IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1655 cm⁻¹ (CO)
 Ber.: C 70,83 H 7,93 N 5,51
 Gef.: 70,56 7,80 5,27

- 45 Beispiel 29

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

- 1,2 g (2,36 mMol) 3-[N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 80 ml Eisessig und 4 Stunden bei 45°C und 5 bar in Anwesenheit von 1 g 10%igem Palladium/Aktivkohle (10 %) hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Methylenchlorid gelöst und einmal mit 50 ml 2 n Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch über 100 g Aluminiumoxid (neutral, Elutionsmittel: Methylenchlorid + 1 % Äthanol).
- Ausbeute: 200 mg (17 % der Theorie),

Ber.: C 70,56 H 8,29 N 5,49
 Gef.: 70,60 8,34 5,37
 IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1650 cm⁻¹ (CO)

5

Beispiel 30

3-[(N-(2-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

10

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.

Ausbeute: 85,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234-235 °C

15 Ber.: C 66,73 H 6,03 N 5,99

Gef.: 66,58 6,31 5,94

Beispiel 31

20

3-[(N-(3,4-Dichlor-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3,4-Dichlor-benzylchlorid analog Beispiel I.

25

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240-242 °C

Ber.: C 57,90 H 5,47 N 5,63

Gef.: 57,77 5,35 5,46

30

Beispiel 32

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

35

0,79 g (3,6 mMol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 30 ml absolutem Dimethylsulfoxid suspendiert und mit 160 ml (3,6 mMol) 55%iger Natriumhydrid-Dispersion in Öl versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur und 1/2-stündigem Rühren bei 40 °C versetzt man mit 1,3 g (3 mMol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-tosyloxy-methyl-pyrrolidin und erwärmt 3 Stunden lang auf 50 bis 55 °C. Anschließend wird die abgekühlte Reaktionsmischung in Essigester gelöst, mehrmals mit Wasser und anschließend 2 mal mit 25%iger Essigsäure ausgeschüttelt. Der erhaltene saure Extrakt wird mit 6 molarer Natronlauge alkalisch gestellt und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand über 100 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2 %) gereinigt.

40

Ausbeute: 270 mg (19,3 % der Theorie),

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1655 cm⁻¹ (CO)

Ber.: C 69,50 H 7,35 N 6,00

50 Gef.: 69,37 7,38 6,12

Beispiel 33

55

3-[N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Hergestellt aus 3-[N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-
 5 2H-3-benzazepin-2-on analog Beispiel 29.
 Ausbeute: 21,7 % der Theorie,
 IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1650 cm⁻¹ (CO)
 Ber.: C 69,29 H 7,75 N 5,98
 Gef.: 69,20 7,84 5,92

10

Beispiel 34

3-[N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl]-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

15

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 und 3-(3-Methoxy-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 42 % der Theorie,
 20 Schmelzpunkt: 135-138°C
 Ber.: C 64,46 H 7,01 N 5,57
 Gef.: 64,46 7,02 5,57

25 Beispiel 35

3-[N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl]-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 und 3-(3-Methyl-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 34 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 122-124°C
 Ber.: C 65,36 H 7,32 N 5,65
 35 Gef.: 65,01 7,61 5,64

Beispiel 36

40 3-[N-(2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl]-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-
 (4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 45 Ausbeute: 60 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 137-140°C
 Ber.: C 57,03 H 5,58 N 6,98
 Gef.: 57,27 5,82 6,59

50

Beispiel 37

55

3-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 5 und 3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 39,9 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 127-129°C
 Ber.: C 62,92 H 6,43 N 5,42
 Gef.: 62,98 6,41 5,05

10

Beispiel 38

15 3-[(N-(4-(4-Methoxy-phenyl)-butyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 und 4-(4-Methoxy-phenyl)-butylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 42 % der Theorie,
 20 Schmelzpunkt: 158-163°C
 Ber.: C 67,12 H 7,44 N 5,59
 Gef.: 66,98 7,27 5,51

25 Beispiel 39

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

30 Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 und 2-(4-Methoxy-phenyl)-ethylchlorid in Dimethylformamid/Kaliumcarbonat bei 120°C analog Beispiel I.
 Ausbeute: 55,6 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 226-228°C
 Ber.: C 66,02 H 7,03 N 5,92
 35 Gef.: 66,18 7,03 5,87

Beispiel 40

40 3-[(N-(2-(Phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 und 2-Phenoxy-ethylbromid analog Beispiel I.
 45 Ausbeute: 55,7 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 124-127°C
 Ber.: C 64,16 H 6,98 N 6,10
 Gef.: 64,42 7,02 6,14

50

Beispiel 41

55

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 5 und 2-(4-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 34,6 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 110-115°C
 Ber.: C 66,58 H 7,24 N 5,75
 Gef.: 66,50 7,18 5,70
 10

Beispiel 42

3-[(N-(4-Methoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 und 4-Methoxy-benzylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 52 % der Theorie,
 20 Schmelzpunkt: 148-152°C
 Ber.: C 66,02 H 7,03 N 5,92
 Gef.: 65,90 7,10 5,98

Beispiel 43

3-[(N-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrobromid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 und 3,4-Dimethoxy-benzylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 27 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 138-140°C
 Ber.: C 59,23 H 6,42 N 5,11
 35 Gef.: 59,40 6,49 5,23

Beispiel 44

3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 und 2-(4-Nitro-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 45 Ausbeute: 22 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 130-132°C
 Ber.: C 62,20 H 6,43 N 8,37
 Gef.: 62,16 6,57 8,32

50

Beispiel 45

55

3-[N-(2-(3-Trifluormethylphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl]-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Trifluormethylphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 32 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 150°C (Zers.)
 Ber.: C 61,53 H 6,50 N 5,32
 Gef.: 61,70 6,42 5,27
 Rf-Wert: 0,36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10/1)

Beispiel 46

- 3-[N-(3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl]-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 46,4 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 102-107°C
 Ber.: C 63,09 H 7,00 N 5,25
 Gef.: 62,96 6,86 5,50

Beispiel 47

3-[N-(2-Phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-Phenyl-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 37 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 130-132°C
 Ber.: C 68,55 H 7,88 N 5,92
 Gef.: 68,42 7,97 5,75

Beispiel 48

3-[N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-2-yl]-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(4-Methoxyphenyl)-propylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 43 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 109-112°C
 Ber.: C 67,36 H 7,99 N 5,42
 Gef.: 67,19 7,88 5,38

Beispiel 49

3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Methylphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 31 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 124-126°C
 Ber.: C 69,04 H 8,07 N 5,75
 Gef.: 68,91 7,69 5,72

10

Beispiel 50

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methoxyphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 48 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 112-114°C
 Ber.: C 66,85 H 7,81 N 5,57
 Gef.: 66,69 7,86 5,65

20

Beispiel 51

3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Nitrophenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 8 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 126-128°C
 Ber.: C 62,59 H 7,00 N 8,11
 Gef.: 62,56 6,91 8,16

30

35

Beispiel 52

3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methylphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 23 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 109-111°C
 Ber.: C 69,04 H 8,07 N 5,75
 Gef.: 68,84 7,90 6,03

45

50

Beispiel 53

55

3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Methoxyphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 125-127°C

Ber.: C 66,85 H 7,81 N 5,57

Gef.: 65,68 7,67 5,20

Beispiel 54

3-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138-140°C

Ber.: C 63,98 H 7,70 N 4,97

Gef.: 63,74 7,55 4,65

Beispiel 55

3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid und Methansulfonsäurechlorid analog Beispiel 9.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202-204°C

Ber.: C 57,67 H 6,74 N 4,80 S 5,50

Gef.: 57,72 6,91 4,87 6,31

Beispiel 56

3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

a) 3-[(N-(2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 216-217°C

Ber.: C 68,61 H 7,28 N 4,71

Gef.: 68,80 7,38 4,73

b) 3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on in Eisessig analog Beispiel 8.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 173-175°C

Ber.: C 69,21 H 7,74 N 5,98

Gef.: 69,07 7,79 6,06

Beispiel 57

3-[N-(2-(2-Fluorphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(2-Fluorphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 210°C

Ber.: C 60,82 H 6,87 N 5,46

Gef.: 60,88 6,73 5,60

R_f-Wert: 0,33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10/1)

Beispiel 58

3-[N-(2-(4-Fluorphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Fluorphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 245°C (Zers.)

Ber.: C 65,47 H 7,18 N 5,87

Gef.: 65,78 7,25 5,99

R_f-Wert: 0,31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10/1)

Beispiel I

Tabletten zu 7,5 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	7,5 mg
Maisstärke	59,5 mg
Milchzucker	48,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<u>120,0 mg</u>

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gedrückt und bei ca. 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm-Maschenweite geschlagen und mit Magnesiumstearat vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilerbe versehen sind, zu Tabletten. Tablettengewicht: 120 mg

Beispiel II

Dragées zu 5 mg 3-[N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl]-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Maisstärke	41,5 mg
Milchzucker	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	80,0 mg

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert. Dragéegewicht: 130 mg

Beispiel III

Amullen zu 5 mg 3-[N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl]-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz 5,0 mg
Sorbit 50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 mg

Herstellungsverfahren

In einem geeigneten Ansatzgefäß wird der Wirkstoff in Wasser für Injektionszwecke gelöst und die Lösung mit Sorbit isotonisch gestellt.

Nach Filtration über einem Membranfilter wird die Lösung unter N₂-Begasung in gereinigte und sterilisierte Ampullen abgefüllt und 20 Minuten im strömenden Wasserdampf autoklaviert.

5 Beispiel IV

Suppositorien zu 10 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

10

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,010 g
15 Hartfett (z.B. Witepsol H 19 und W 45)	<u>1,690 g</u>
	1,700 g

Herstellungsverfahren:

20

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

25 Beispiel V

Tropfenlösung mit 10 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

30

100 ml Lösungen enthalten:

Wirksubstanz	0,2 g
Hydroxyethylcellulose	0,15 g
Weinsäure	0,1 g
Sorbitlösung 70 % Trockensubstanz	30,0 g
35 Glycerin	10,0 g
Benzoessäure	0,15 g
Dest. Wasser	ad 100 ml

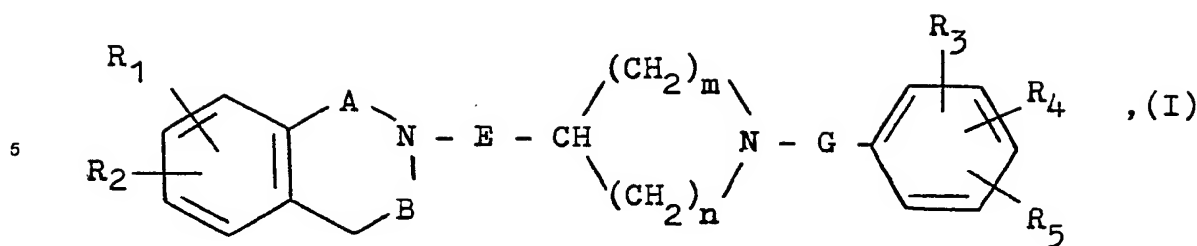
40 Herstellungsverfahren:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose, Benzoessäure und Weinsäure gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und hierbei das Glycerin und die Sorbitlösung unter Rühren zugegeben. Bei Raumtemperatur wird der Wirkstoff zugegeben und bis zur völligen Auflösung gerührt. Anschließend wird zur Entlüftung des Saftes unter Rühren evakuiert.

Ansprüche

50 I. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel

55



in der

10 A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\overset{\text{C}}{\underset{\text{x}}{\text{H}}}_2-\text{CO}-$ oder $-\overset{\text{N}}{\underset{\text{x}}{\text{H}}}-\text{CO}-$ Gruppe und

B eine Methylene-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe oder

A eine $-\text{CO}-\text{CO}-$ oder

15

OH

20 $-\text{CH}-\text{CO}-$ Gruppe
x

und B eine Methylengruppe,

wobei das mit x gekennzeichnete Atom jeweils mit dem Phenylkern verknüpft ist,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

25 G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei eine zu einem Phenylkern benachbarte Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

30 R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R₂ ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

35 R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₃ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe,

40 R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-, Alkylsulfonyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, oder eine Alkanoylaminogruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder

R₃ und R₄ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₅ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

45 m die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

n die Zahl 0, 1 oder 2, wobei jedoch $n + m$ die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß, bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze.

2. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A, B, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, wobei jedoch $m + n$ die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß,

50 E eine Methylene- oder Ethylengruppe,

G eine n-Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei eine zu einem Phenylkern benachbarte Methylengruppe einer n-Propylen- oder n-Butylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

55 R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

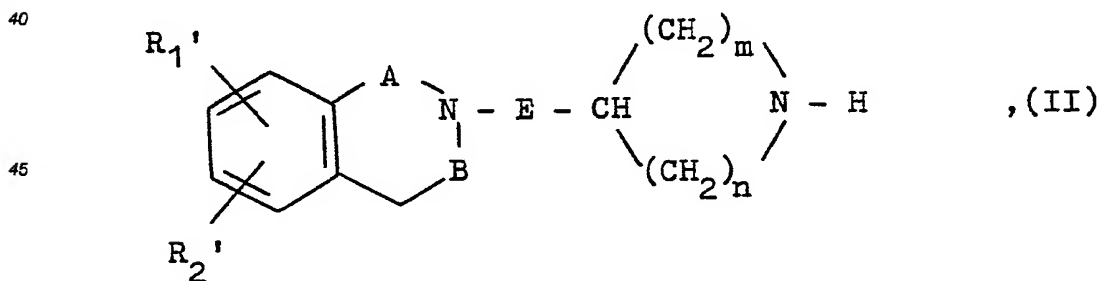
R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Nitrogruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Methansulfonyloxy-, Amino-oder Acetylaminogruppe oder R_2 und R_4 zusammen eine Methylendioxygruppe und

R_5 ein Wasserstoff-, Chlor-oder Bromatom oder eine Methoxygruppe bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze.

- 5 3. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch I, in der m und n wie im Anspruch I definiert sind, wobei jedoch $m + n$ die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß, A eine $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder $-\text{CH}=\text{CH-}$ Gruppe und B eine Methylen-oder Carbonylgruppe oder A eine $-\text{CO-CO-}$ Gruppe und B eine Methylengruppe, E eine Methylen-oder Ethylengruppe,
- 10 G eine n-Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei eine zu einem Phenylkern benachbarte Methylengruppe einer n-Propylen-oder n-Butylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe, R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxygruppe,
- 15 R_3 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Hydroxy-oder Methoxygruppe, R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder R_3 und R_4 zusammen eine Methylendioxygruppe und R_5 ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze.
- 20 4. 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on, dessen Enantiomere und dessen Säureadditionssalze.
5. 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on, dessen Enantiomere und dessen Säureadditionssalze.
6. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen I bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren.
- 25 7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen I bis 5 oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7 geeignet zur Behandlung von Sinustachykardien und ischämischen Herzkrankungen.
- 30 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß den Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen I bis 5 oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln eingearbeitet wird.
- 35 10. Verfahren zur Herstellung von neuen cyclischen Aminderivaten gemäß den Ansprüchen I bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a.) eine Verbindung der allgemeinen Formel

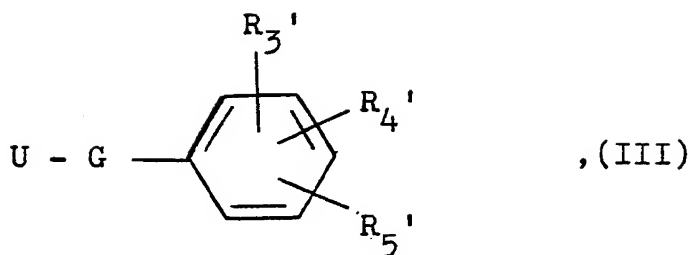


50 in der

A, B, E, m und n wie in den Ansprüchen I bis 5 definiert sind,

R_1' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino-oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R_1 in den Ansprüchen I bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt und

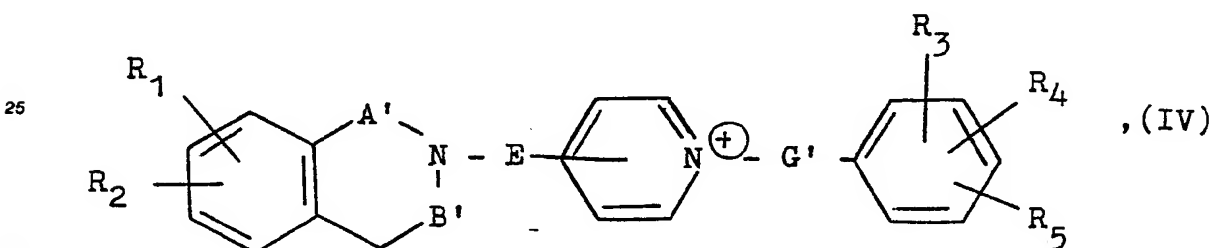
55 R_2' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R_2 in den Ansprüchen I bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der
 R_3' , R_4' und R_5' die für R_3 , R_4 und R_5 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den Resten R_3 bis R_5 enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

15 U eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

b.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der eine Sulfinyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, A die $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe, B die Methylen- oder Carbonylgruppe und $m + n$ die Zahl 4 darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

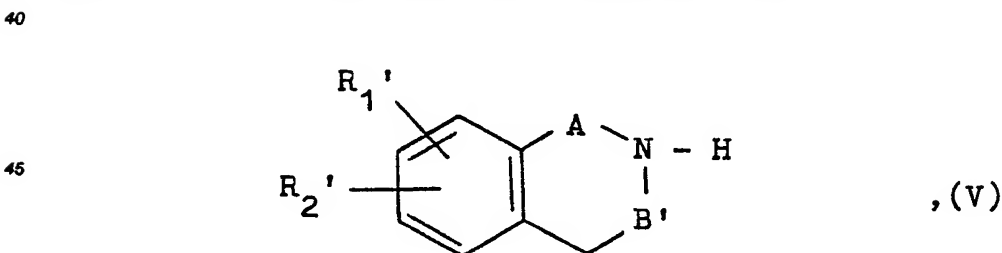


30 in der
 R_1 bis R_5 und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,
 G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt,

35 A' die $-CH=CH-$ - oder $-CH_2CH_2-$ -Gruppe und

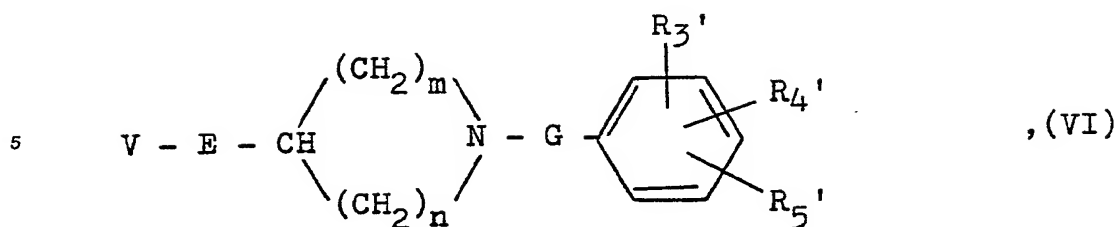
B' die Methylen- oder Carbonylgruppe darstellen, hydriert wird oder

c.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Carbonyl- oder Methylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



50 in der
A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist,
 R_1' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R_1 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, R_2' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R_2 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, und

55 B' eine Carbonyl- oder Methylengruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



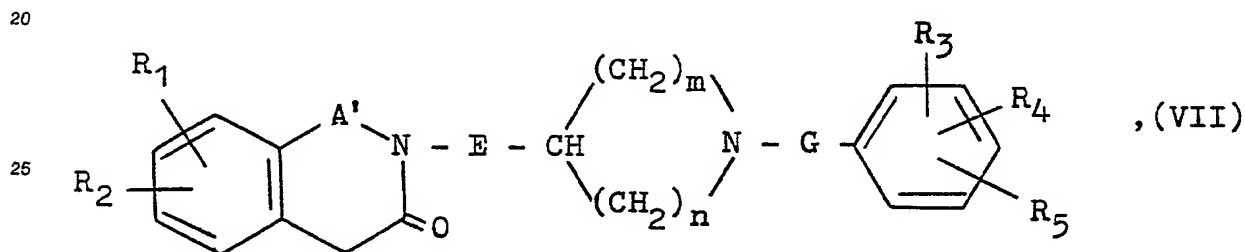
in der

10 E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,

R_3' , R_4' und R_5' die für R_3 , R_4 und R_5 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch den Resten R_3 bis R_5 enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

15 V eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe und B eine Thiocarbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



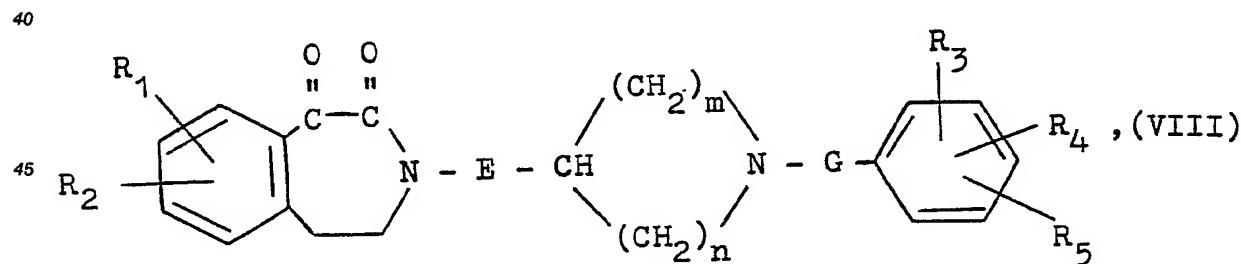
30 in der

R_1 bis R_5 , E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

A' eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe darstellt, mit einem schwefeleinführenden Mittel umgesetzt wird oder

35 e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,

in der A eine $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{H}-\text{CO}-$ Gruppe und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

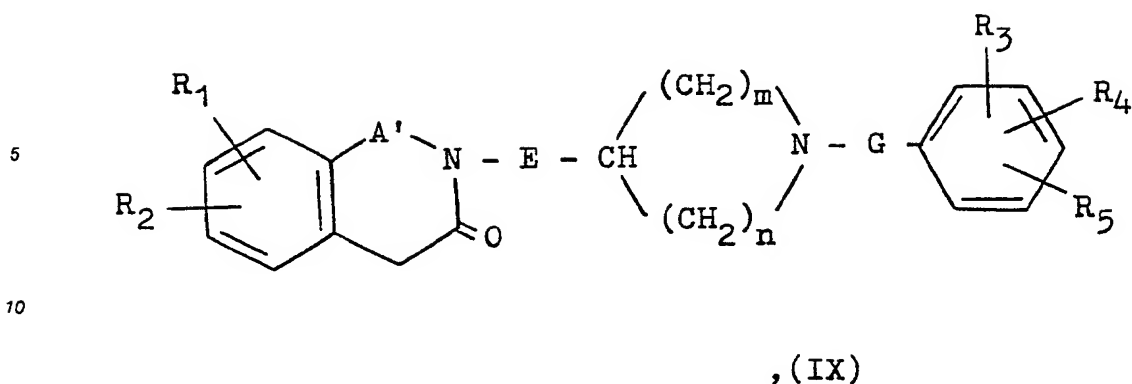


50 in der

R_1 bis R_5 , E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, reduziert wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

55

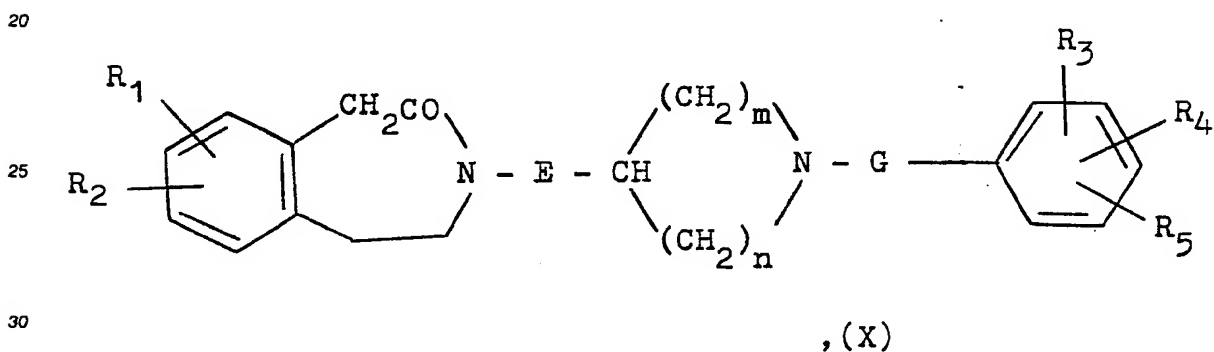


in der

15 R, bis R₅, E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

A' eine -CH₂-CH₂-oder -CH=CH-Gruppe darstellt, reduziert wird oder

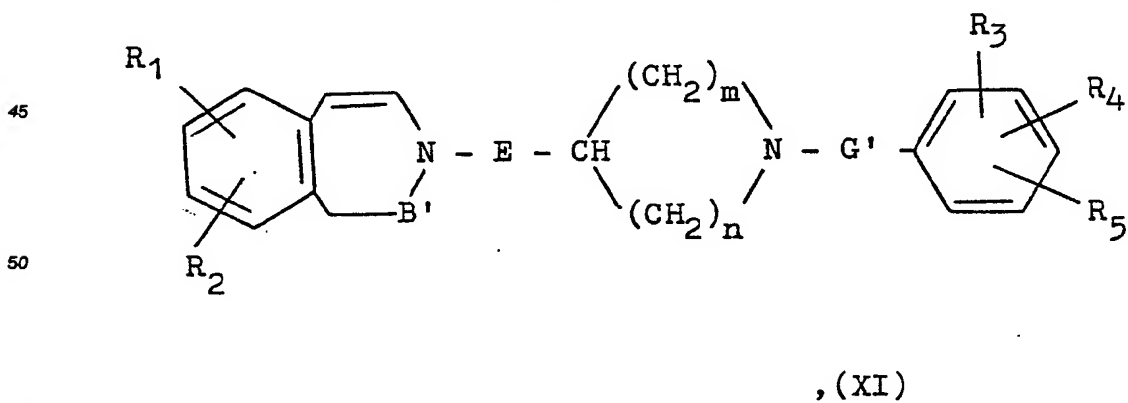
g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A die -COCO-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

35 R, bis R₅, E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, oxidiert wird oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl-oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, A die -CH₂-CH₂-Gruppe und B die Methylen-oder Carbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R, bis R₅, E, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,

G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl-oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in

den Ansprüchen I bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt und B' die Methylen-oder Carbonylgruppe darstellt, hydriert wird

und anschließend gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ und/oder R₂ eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

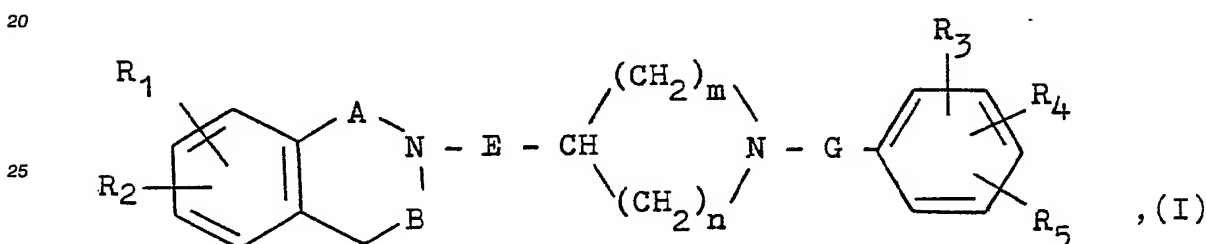
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Hydroxy-oder Aminogruppe darstellt, mittels Acylierung in eine entsprechende Alkansulfonyloxy-oder Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, welche mindestens ein chirales Zentrum enthält, in ihre Diastereomeren oder in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt wird.

15 Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, ES und GR

I. Verfahren zur Herstellung von neuen cyclischen Aminderivaten der allgemeinen Formel



30 in der

A eine -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C(=O)-H₂-CO-oder -N(=O)-H-CO-Gruppe und

B eine Methylen-, Carbonyl-oder Thiocarbonylgruppe oder

A eine -CO-CO-oder

35

OH

.

-CH-CO-
x

40

Gruppe und B eine Methylengruppe, wobei das mit x gekennzeichnete Atom jeweils mit dem Phenylkern verknüpft ist,

45 E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei eine zu einem Phenylkern benachbarte Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff-oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl-oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

50 R₁ ein Wasserstoff-oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

55 R₂ ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-oder Alkylgruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₃ ein Wasserstoff-oder Halogenatom, eine Alkyl-oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen

im Alkylteil, eine Hydroxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-, Alkansulfonyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, oder eine Alkanoylaminogruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder

5 R_5 und R_6 zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

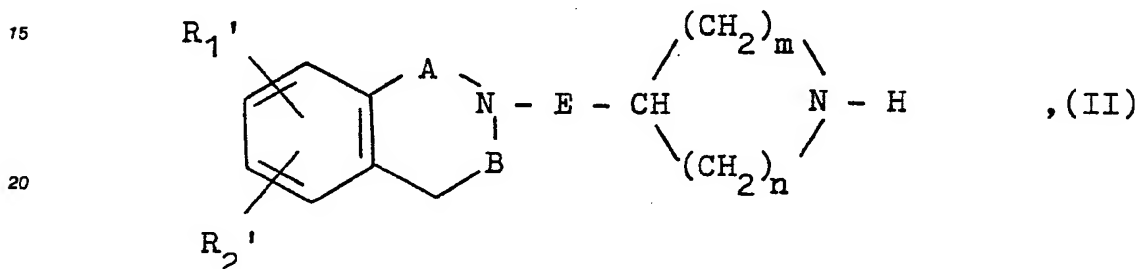
R_6 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

m die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

n die Zahl 0, 1 oder 2, wobei jedoch $n + m$ die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß, bedeuten, von deren

10 Enantiomeren, von deren Diastereomeren und von deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß

a.) eine Verbindung der allgemeinen Formel

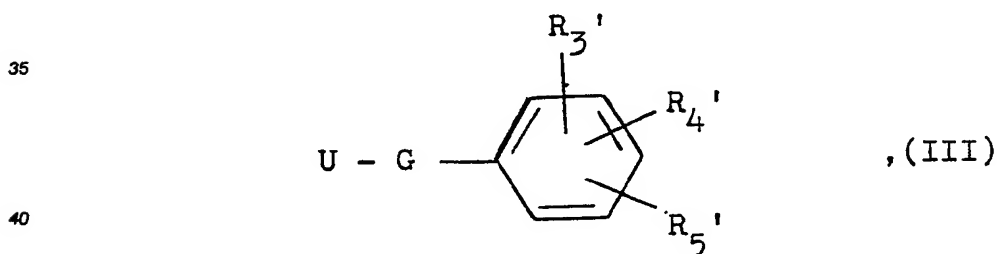


25 in der

A, B, E, m und n wie eingangs definiert sind,

R_1' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R_1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

30 R_2' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



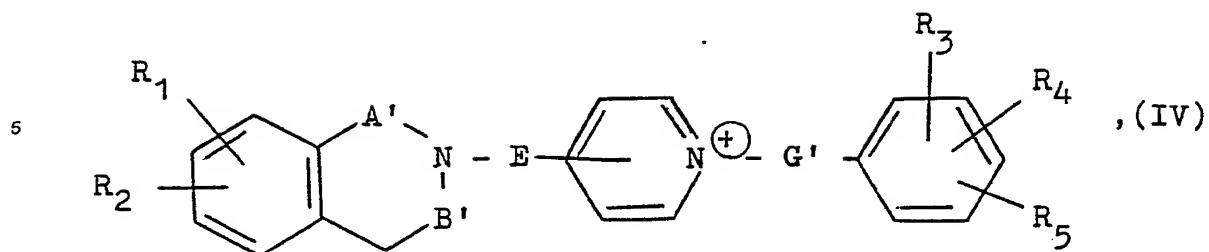
in der

45 R_3' , R_4' und R_5' die für R_3 , R_4 und R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den Resten R_3 bis R_5 enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

U eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

50 b.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der eine Sulfonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, A die $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe, B die Methylen- oder Carbonylgruppe und $m + n$ die Zahl 4 darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

55



10 in der

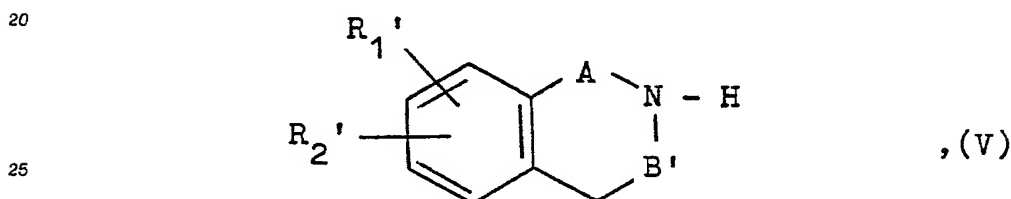
R₁ bis R₅ und E wie eingangs definiert sind,

G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt,

15 A' die -CH=CH- oder -CH₂CH₂-Gruppe und

B' die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellen, hydriert wird oder

c.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Carbonyl- oder Methylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



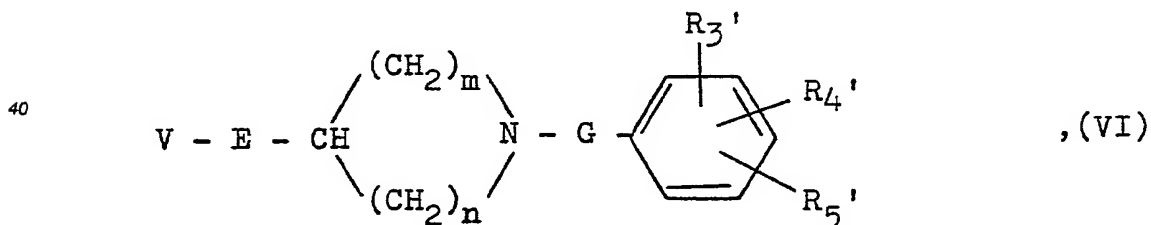
in der

A wie eingangs definiert ist,

30 R₁' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R₁ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

R₂', eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, und

35 B' eine Carbonyl- oder Methylengruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



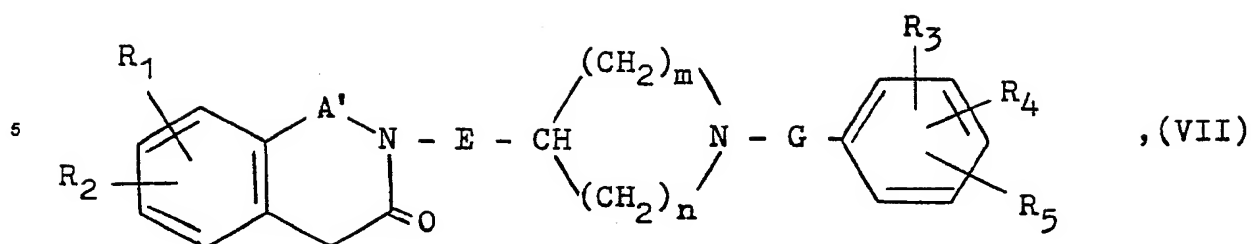
in der

E, G, m und n wie eingangs definiert sind,

50 R₃', R₄' und R₅' die für R₃, R₄ und R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den Resten R₃ bis R₅ enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

V eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

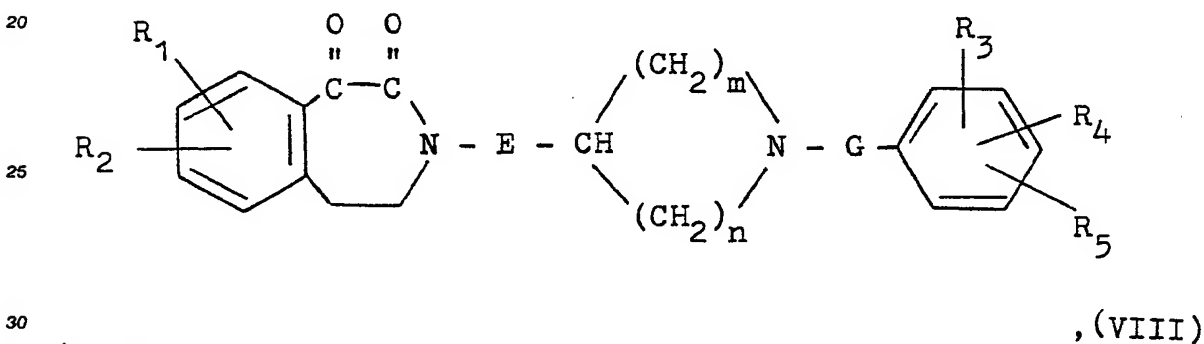
55 d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-Gruppe und B eine Thiocarbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der
 R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und
 A' eine -CH₂-CH₂-oder -CH=CH-Gruppe darstellt, mit einem schwefeleinführenden Mittel umgesetzt wird
 oder

15 e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,

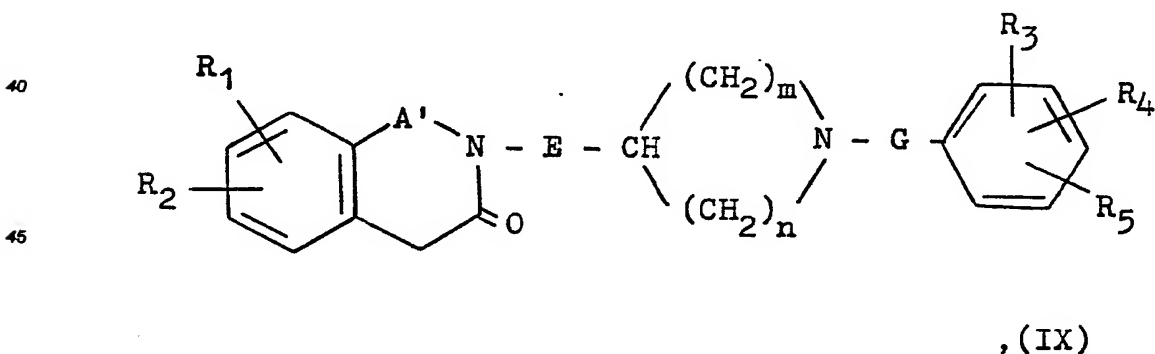
in der A eine $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{H} \end{array}$ -CO-Gruppe und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



30 in der

R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind, reduziert wird oder

35 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH₂-CH₂-oder -CH=CH-Gruppe darstellt, mit einem schwefeleinführenden Mittel umgesetzt wird
 oder
 g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -COCO-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



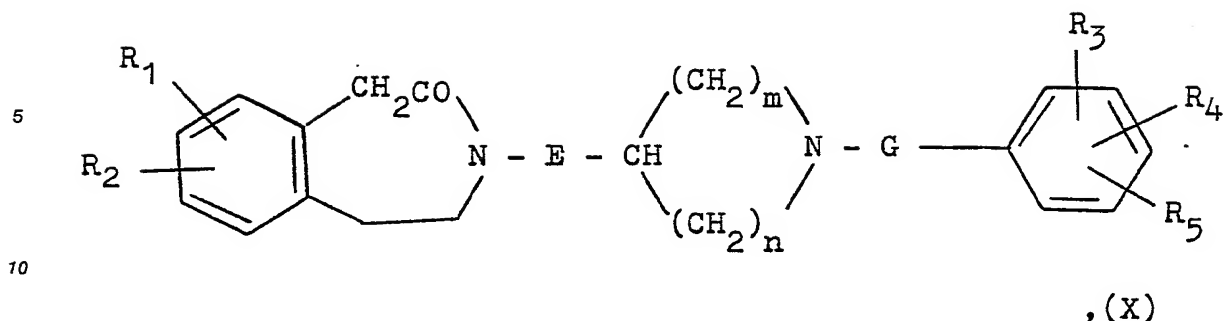
50

in der

R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und

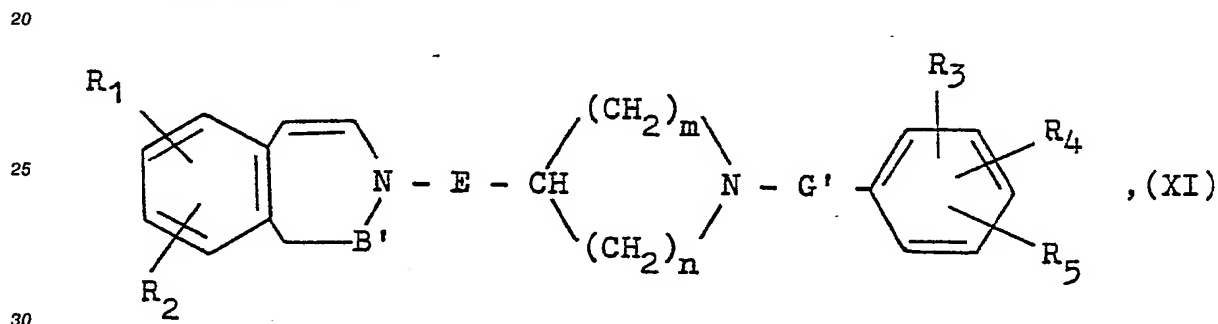
A' eine -CH₂-CH₂-oder -CH=CH-Gruppe darstellt, reduziert wird oder

55 g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A die -COCO-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



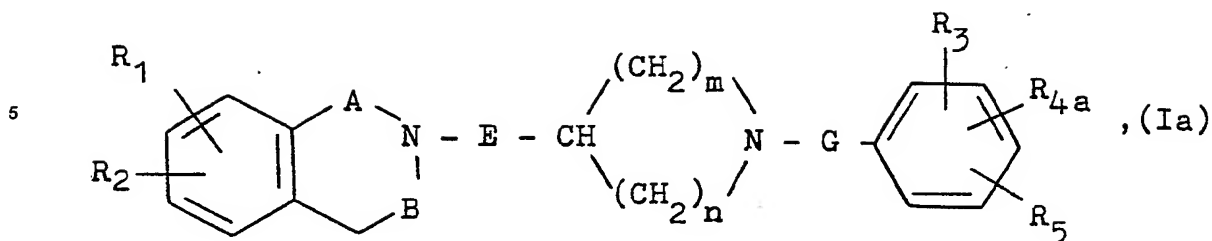
in der
 R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind,
 15 oxidiert wird oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die -CH₂-CH₂-Gruppe und B die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



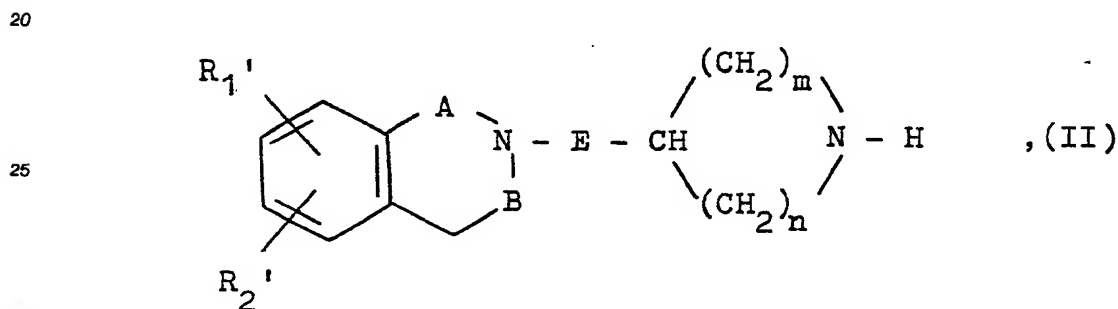
in der
 R₁ bis R₅, E, m und n wie eingangs definiert sind,
 G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G
 35 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und
 B' die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellt, hydriert wird
 und anschließend gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁
 und/oder R₃ eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der
 allgemeinen Formel I übergeführt wird oder
 40 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine Hydroxy- oder Aminogruppe darstellt,
 mittels Acylierung in eine entsprechende Alkansulfonyloxy- oder Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen
 Formel I übergeführt wird oder
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, welche mindestens ein chirales Zentrum enthält, in
 ihre Diastereomeren oder in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder
 45 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre
 physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt
 wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von neuen cyclischen Aminderivaten der allgemeinen
 Formel

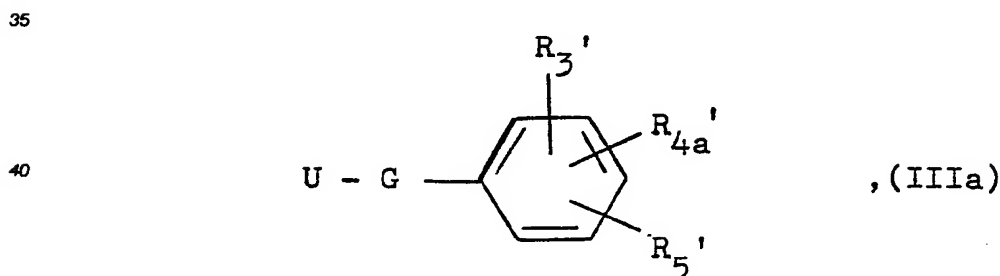


10 in der
 R₁ bis R₅, A, B, E, G, m und n wie im Anspruch I definiert sind und
 R_{4a} ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3
 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, oder eine Alkanoylaminogruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im
 Alkanoylteil oder
 15 R₃ und R_{4a} zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeuten, von deren
 Enantiomeren, von deren Diastereomeren und von deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet,
 daß

a.) eine Verbindung der allgemeinen Formel



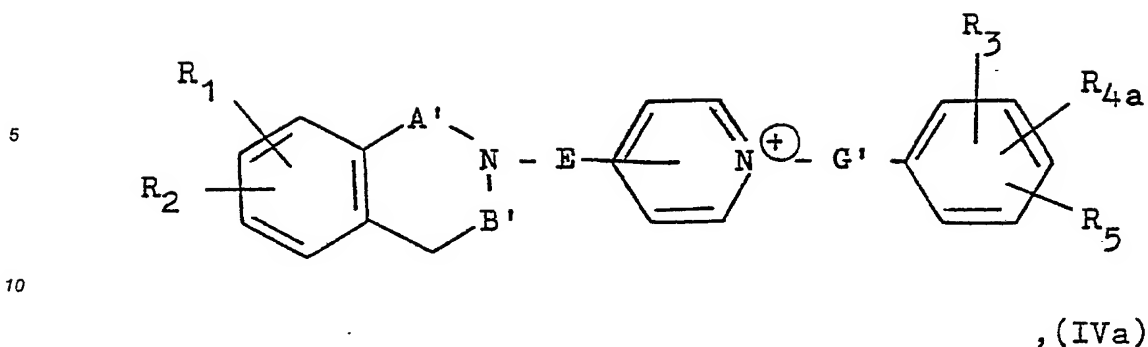
in der
 R₁', R₂', A, B, E, m und n wie im Anspruch I definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R₃', R₅', G und U wie im Anspruch I definiert sind und
 R_{4a}' die für R_{4a} eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch die in den Resten R₃, R_{4a} und R₅
 enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können,
 50 umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

b.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der G mit Ausnahme der eine
 Sulfonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen
 besitzt, A die -CH₂-CH₂-Gruppe, B die Methylen- oder Carbonylgruppe und m + n die Zahl 4 darstellen, eine
 Verbindung der allgemeinen Formel

55

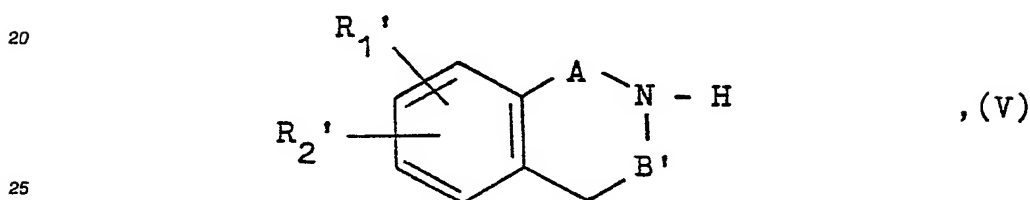


in der

R₁ bis R₅, R₅, A', B', E und G' wie im Anspruch I definiert sind und

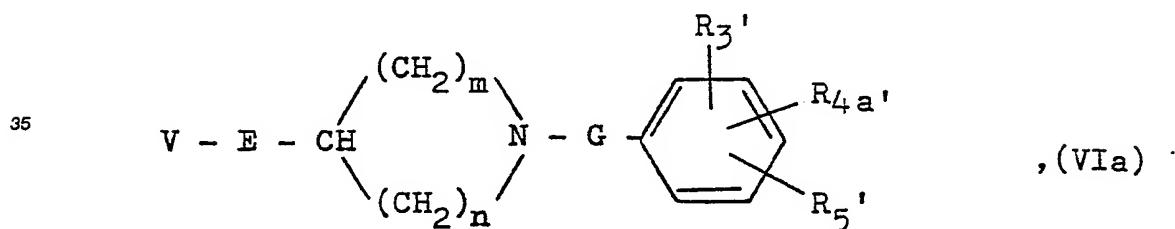
15 R_{4a} wie eingangs definiert ist, hydriert wird oder

c.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der B die Carbonyl-oder Methylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁', R₂', A und B' wie im Anspruch I definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



40

in der

R₂', R₅', E, G, V, m und n wie im Anspruch I definiert sind und

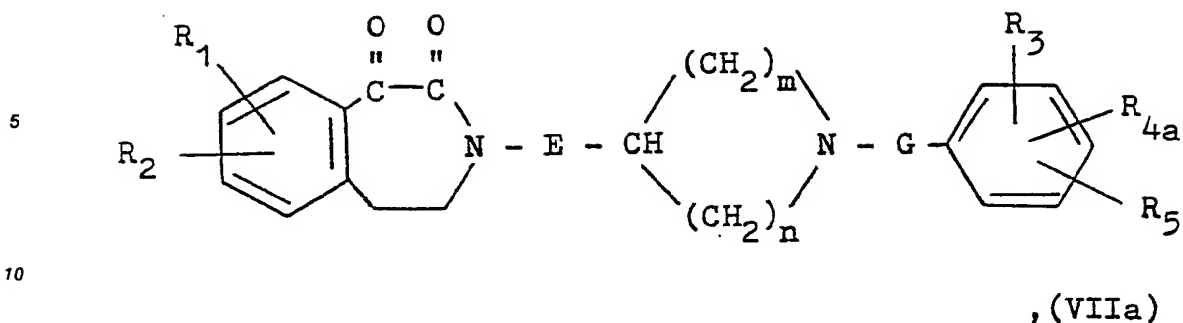
45 R₄' die für R₄ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch die in den Resten R₃, R_{4a} und R₅ enthaltenen Hydroxy-, Amino-oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

in der A eine -CH₂-CH₂-oder -CH=CH-Gruppe und B eine Thiocarbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

50

55



in der

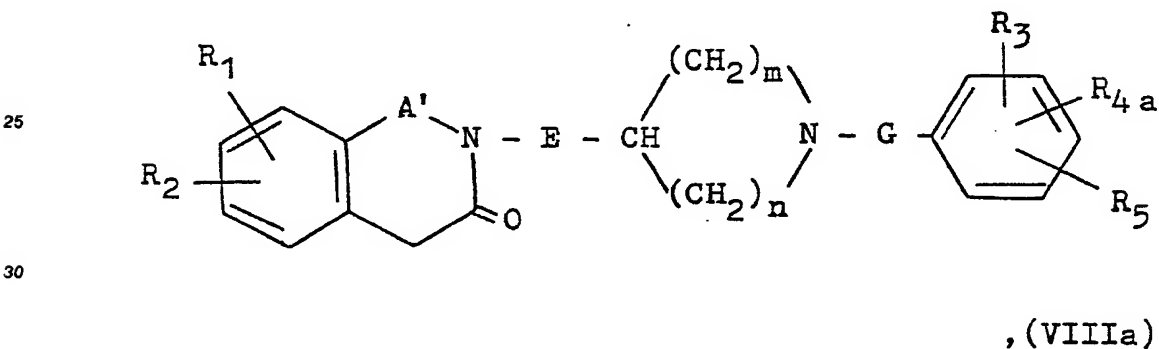
R₁ bis R₅, R_s, A', E, G, m und n wie im Anspruch I definiert sind und

15 R_{4a} wie eingangs definiert ist, mit einem schwefeleinführenden Mittel umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

in der A eine $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ | \\ \text{C} \end{smallmatrix} \text{H} \text{-CO}$ -Gruppe und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



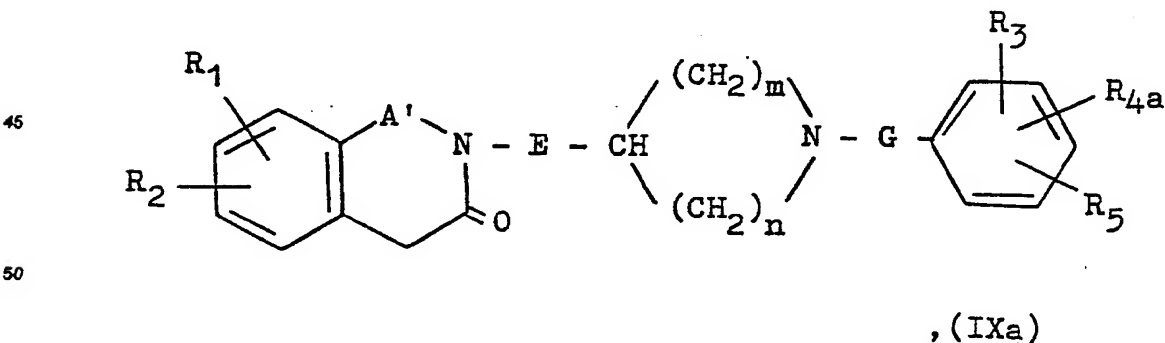
in der

35 R₁ bis R₅, R_s, E, G, m und n wie im Anspruch I definiert sind und

R_{4a} wie eingangs definiert ist, reduziert wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der A eine -CH₂-CH₂-oder -CH=CH- und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

40

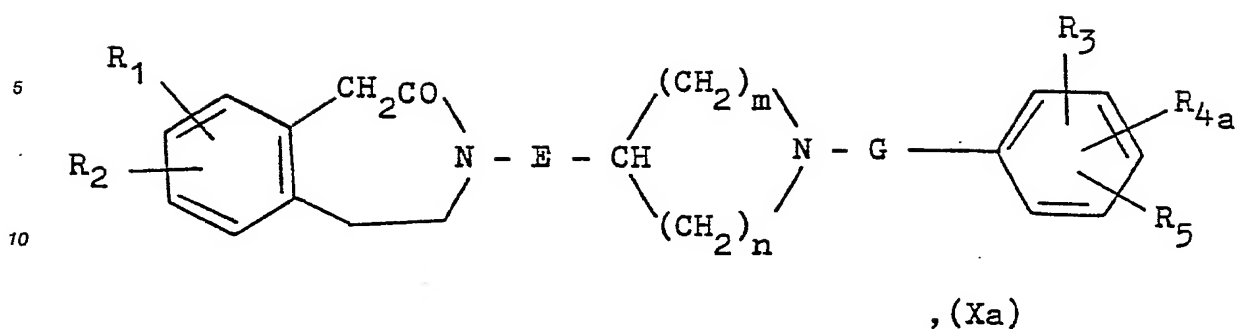


in der

55 R₁ bis R₅, R_s, A', E, G, m und n wie im Anspruch I definiert sind und

R_{4a} wie eingangs definiert ist, reduziert wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der A die -COCO-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



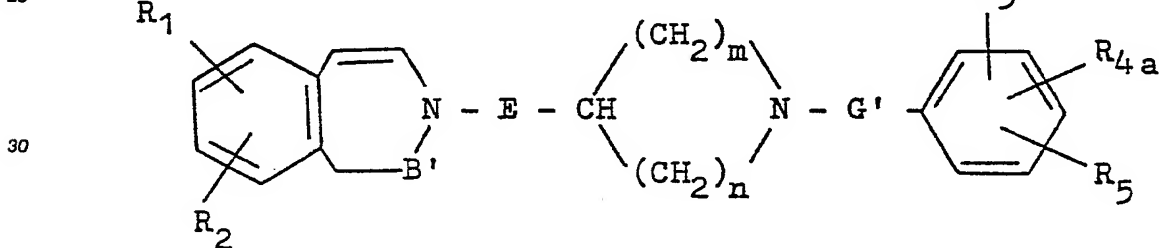
15

in der

R₁ bis R₅, E, G, m und n wie im Anspruch I definiert sind undR_{4a} wie eingangs definiert ist, oxidiert wird oder

20 h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die -CH₂-CH₂-Gruppe und B die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



35

, (XIa)

in der

40 R₁ bis R₅, B', E, G', m und n wie im Anspruch I definiert sind undR_{4a} wie eingangs definiert ist, hydriert wird

und anschließend gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der R₁ und/oder R₃ eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel Ia übergeführt wird oder

45 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der R_{4a} eine Aminogruppe darstellt, mittels Alkanoylierung in eine entsprechende Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen Formel Ia übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, welche mindestens ein chirales Zentrum enthält, in ihre Diastereomeren oder in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder

50 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt wird.

Priorität: 27. November 1985 (P 33 41 811.7)

55 3. Verfahren nach den Ansprüchen I und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.

4. Verfahren nach den Ansprüchen Ia, 2a, Ic, 2c und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, z.B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt wird.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1b, 2b, 1h, 2h und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die katalytische Hydrierung bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt wird.

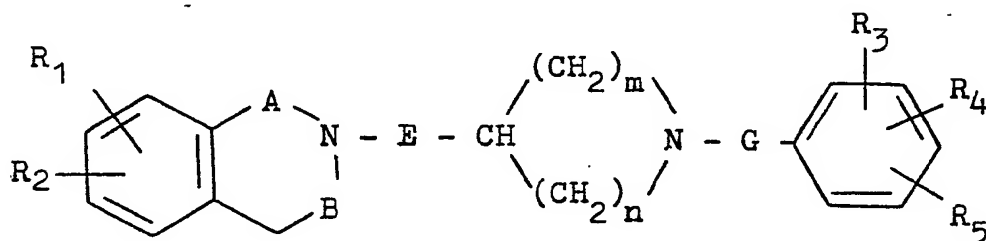
6. Verfahren nach Anspruch 1d, 2d und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit Phosphor-pentasulfid oder 2,4-Bis(4-methoxy-phenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphentan-2,4-disulfid bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt wird.

7. Verfahren nach den Ansprüchen 1e, 2e und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit einem Metallhydrid wie Natriumborhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 15 und 40°C, durchgeführt wird.

8. Verfahren nach den Ansprüchen 1f, 2f und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran oder mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther, z.B. mit dem Komplex aus Diboran und Dimethylsulfid, bei Temperaturen zwischen 0 und 25°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 25°C, durchgeführt wird.

9. Verfahren nach den Ansprüchen 1g, 2g und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxidation mit Kaliumpermanganat, Selendioxyd oder Natriumdichromat bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt wird.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (I)

in der

R₁ bis R₅, A, B, E, G, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.